

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1963

N°

THÈSE

POUR LE

932

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Samuel RAHARISON

Né le 26 Septembre 1928, à TANANARIVE (Madagascar)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA METHODE
DE COAGULATION - DILUTION SANGUINE
APPLICATION A LA SURVEILLANCE
DU TRAITEMENT ANTI-COAGULANT

Président : Monsieur BARIETY (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI^e

1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1963

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Samuel R A H A R I S O N

Né le 26 Septembre 1928 à Tananarive (Madagascar)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA METHODE

DE COAGULATION - DILUTION SANGUINE

APPLICATION A LA SURVEILLANCE DU

TRAITEMENT ANTI-COAGULANT

-:-

Président: Monsieur BARIETY (Professeur)

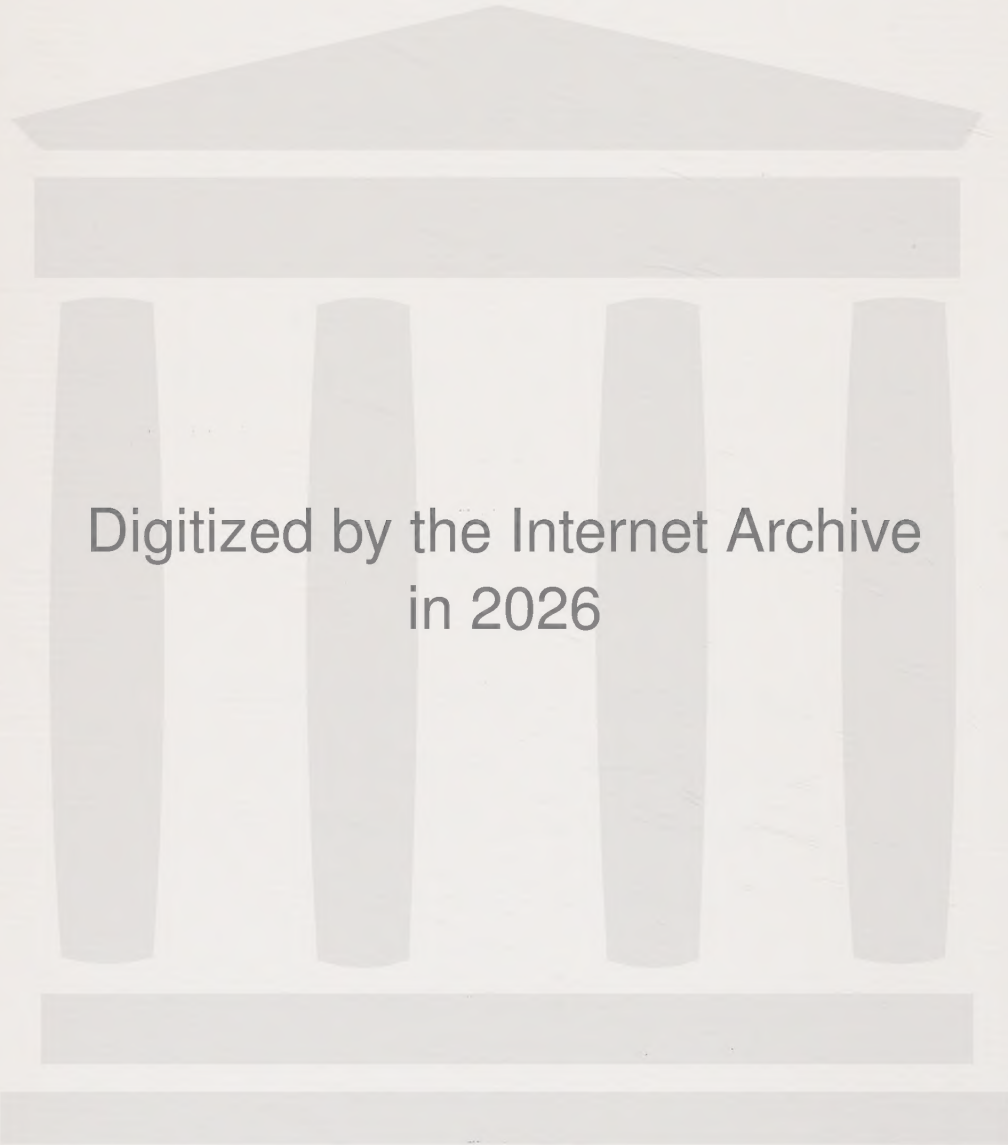
-:-

D. P. TAIB

8, rue Casimir Delavigne

PARIS

1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152013_0016

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RICHTER (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), VERNE (J)

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR CORDIER (G)
2e ASSESSEUR CASTAIGNE

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F.) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	N....
Médecine du Travail	DESOLLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	N....
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L) BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)

MM.

Physique médicale	{ DOGNON (A) DJOurno (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N ...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P) POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	N ...
(Beaujon)	LORTAT-JACOB (J.L.)
(Cochin)	LEGER (L)
(Hôtel-Dieu)	PATEL (J)
Cliniques chirurgicales (Pitié)	CORDIER (G)
(Saint-Antoine)	GOSSET (J)
(Salpêtrière)	SICARD (A)
(Tenon)	OLIVIER (Cl)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)

MM.

Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encepha- le (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
	(Boucicaut IENEGRE (J)
	(Broussais SOULIE (P)
	(Cochin JUSTIN-BESANCON (L)
Cliniques médicales	(Cochin BROUET (G)
	(Hôtel-Dieu BARIETY (M)
	(Lariboisière SEZE (S. de)
	(Pitié DREYFUS (G)
	(Saint-Antoine KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
	(Baudelocque LACOMME (M)
Cliniques obstétricales	(Foch (Suresnes) MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

	MM.
Médecine	(BOUR (H)
	(LHERMITTE (F)
	(PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C)
	(GOUINAUD (C)
	(GILLOT (C)
	(OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS (Mlle P)
	pr.s.ch.
	(ABELANET (R)
	(BUSSE (F)
	(CHOMETTE (G)
	(GOUYGOU (Ch).m.conf.
	(NEZELOFF (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthesiologie	(KERN (E)
	(VOUREC (H)
Bactériologie	(BARBIER (P)
	(CHRISTOL (D)
	(Le MINOR (L)
	(TOURNIER (P)
Biochimie médicale	(BAULIEU Et.m.conf.
	(BOURILLON (R)
	(CARTIER (P)
	(DREYFUS (J.Cl.)
	(GONNARD (P)
	(KRUH (J)
	(JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	(PLAS (F)
Carcinologie	(BOIRON (M)
	(DENOIX (P)
	(MATHE (G)
	(SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	(CIVATTE (J)
	(DUPERRAT (B)

MM.

Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Hématologie	(BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	(CEUJARD (R) pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	(BESANCON (F) CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R) DUPONT (V)
Médecine légale	(FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B)
Obstétrique	(GRANJON (A) HERVET (E) Le LORIER (G) LEVY (J) MORIN (P) MUSSET (R) ROPEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P) DUBOIS (A) SARAUX (H)
Orthopédie	(JUDET (R) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	(DEBAIN (J) PIALOUX (P)

MM.

Parasitologie	(GOLVAN (Y) (LAPIERRE (J) (BARCAT (J) (BINET (J.P) (CAUCHOIX (J) (CERBONNET (G) (CHATELIN (C.L) (DUBOST (Ch) (DUBOST (Cl) (FAUREL (J) (FLABEAU (F) (GARBAY (M) Pathologie chirurgicale (GARNIER (H) (Cl.de) GAUDART-d'ALLAINES (GERMAIN (A) (LATASTE (J) (LEVEQUE (B) (LÉYGUE (J) (MERCADIER (M) (NATALI (J) (PELLERIN (D) (PERROTIN (J) (ROBERT (H) (THOMERET (G) Pathologie exotique (SCHNEIDER (J) (BENHAMOU (J.P) (BERTHAUX (P) (BOIVIN (P) Pathologie expérimentale (CROSNIER (J) (HARTMANN (L) (LOEPER (J) (MAURICE (J) (MIKOL (Cl) (RICHEL (G) (AUSSANNAIRE (M) (BOUVIER (J) (BOUVRAIN (Y) Pathologie médicale (BRICAIRE (H) (BRISSAUD (H) (BROCARD (H) (BUGE (A) (CATINAT (J) (CHRETIEN (J) (COBLENTZ (B) (CONTAMIN (F) (COURY (C)
---------------	---

MM.

Pathologie médicale

(ETIENNE (J.P)
(FREZAL (J)
(FRITEL (D)
(HENNEQUET (A)
(HIMBERT (J)
(HOUSSET (E)
(LAROCHE (Cl)
(LESOBRE (R)
(MACREZ (C)
(MOREAU (L)
(NICK (J)
(ROYER (P)
(TOURNEUR (R)
(WOLFROMM (R)

Pédiatrie-Puériculture

(LAFOURCADE (J)
(LEPERCQ (G)
(MANDE (R)
(MOZZICONACCI (P)
(POLONOVSKI (C)
(ROSSIER (A)
(VIALATTE (J)

Pharmacologie

(BOISSIER (J)
(LECHAT (P)

Physiologie

(BARRES (G)
(DEJOURS (P)
(DURAND (J)
(GIRARD m.conf.
(HUGELIN (A)
(SCHERRER (J)
(CHANTEUR (J)
(GOUGEROT (L) m.conf.
(pr.s.ch.

Physique médicale

(GREMY (F.) m.conf.
(MILHAUD (G)
(PELLERIN (P)
(ROUCAYROL (J.Cl)
(TUBIANA (M) m.conf.

Pneumo phtisiologie

(KREIS (B)
(MEYER (A)
(RENULT (P)

Psychiatrie

PICHOT (P)

Psychiatrie infantile

(DENIKER (P)
(DUCHE (D)
(FLAVIGNY (H)
(LAPRESLE (J)

MM.

Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	(CERNEA (P) { CHAPUT (Mme A.) m.c.agr. { CRELLET (M)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P) { LAMOTTE (M) { MARCHE (J)
Urologie	(AUVERT (J) { MOULONGUET (A) { QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.

Anatomie	DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale	(ABOULKER (P) { AMELINE (A) pr.s.ch. { VERNE (J.M.)
Clinique médicale	(TERRAULT (M) { RAMBERT (P) { THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J) { MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P) { EFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES
UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKY (E)
LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque	}	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	}	M. le Docteur HAHN (A)
Conservateur		Mlle DUMAITRE (P)
Bibliothécaires	{	Mmes CONTET (J), FORGET (F), Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon regretté père,

A ma mère

En hommage de tendresse filiale

A ma femme,

le Docteur Marcelline RAHARISON

A mes deux enfants,

Rivohery et Annie

Avec toute ma tendresse

A mon frère RAMAROSON et sa femme

Qui m'ont constamment soutenu matériellement
et moralement

Qu'ils soient assurés de ma profonde gratitude
et de toute mon affection

A mes autres frères et soeurs,

beaux-frères et belles-soeurs

A tous les miens

A tous mes amis de France et de Madagascar

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur M. BARIETY,

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté
de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux de Paris,
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,

En hommage de respectueuse reconnaissance.

A notre Maître,

Monsieur le Docteur J. FACQUEL

Professeur au Collège de Médecine
Médecin des Hôpitaux de Paris,

Nous avons eu l'honneur de suivre son enseignement
théorique et pratique pendant deux ans.
Ses conseils éclairés, sa constante bienveil-
lance nous ont été précieux pour la prépara-
tion du Certificat de Cardiologie.

Il a bien voulu nous confier le sujet de cette
thèse et nous guider dans son élaboration.

Nous le prions de trouver ici l'expression de
notre profonde reconnaissance et de notre
respectueux attachement.

A notre Maître,

Monsieur le Docteur R. TOUZIN,

Médecin des Hôpitaux Outre Mer
Professeur Agrégé du S.S.C.
Directeur de l'Ecole de Médecine de
Tananarive,

Son enseignement, ses conseils judicieux,
sa constante sollicitude nous ont été
précieux au cours de nos études.

En hommage de profonde gratitude et de
respectueuse affection.

A Monsieur le Professeur P. LARUELLE,

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,
Pharmacien-Chef de l'Hôpital Tenon,

Il n'a épargné ni son temps, ni ses conseils
pour nous aider à préparer cette thèse.

Ce travail lui doit beaucoup.

En hommage de respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur P. COLVEZ
Assistant en Biologie des Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Docteur M. NIVET
Médecin-Assistant des Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Docteur P. ALHOMME
Attaché au Centre de Cardiologie de l'Hôpital Tenon

A Monsieur le Docteur C.H. SAVIER
Assistant en Biologie des Hôpitaux de Paris

Qui ont toujours été pour nous des conseillers
éclairés et bienveillants,

En hommage de profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur C. ROBET
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Ancien Sous-Directeur de l'Ecole de Médecine de
Tananarive,

En témoignage de profonde reconnaissance
et de respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur A. BENSAUDE
Ancien Chef de Clinique à la Faculté,
Médecin-Chef de l'Hôpital du Raincy,

En hommage de respectueux attachement.

A tous mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris
et de l'Hôpital-Ecole de Médecine de
Tananarive

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA METHODE DE
COAGULATION-DILUTION SANGUINE
APPLICATION A LA SURVEILLANCE DU
TRAITEMENT ANTI-COAGULANT

-:-

INTRODUCTION

-:-

Le traitement anticoagulant est actuellement utilisé d'une manière courante dans la plupart des disciplines médicales. Le traitement par les antivitaminiques K nécessite une surveillance de la coagulation pour laquelle deux sortes de tests sont en pratique utilisées :

- d'une part le taux de prothrombine mesuré par la méthode de QUICK ;

L'estimation de ce taux de prothrombine est maintenant quelquefois remplacée par la mesure du temps d'Owren ;

- d'autre part un test de coagulabilité globale. Parmi ces derniers, les plus couramment demandés sont le test de tolérance à l'héparine in vitro mis au point par J.P. SOULIER et A.G. Le BOLLOCH, et la thromboélastographie de Hartert. Depuis un peu plus de quatre ans, dans le service de notre Maître, Mr. le Docteur J. FACQUET, à l'Hôpital Tenon, on utilise un autre test de coagulabilité globale : le test de coagulation - dilution, c'est-à-dire la courbe indiquant les variations du temps de coagulation d'un sang total citraté récalcifié en fonction de sa dilution.

Nous voudrions rapporter dans ce travail les résultats de cette étude.

Note : Tous les tests de coagulation-dilution étudiés dans ce travail ont été faits par les internes en pharmacie de l'Hôpital Tenon (Pharmacien - Chef, Pr. LARUELLE ; chef de laboratoire : A. COUTANT) auxquels nous adressons tous nos remerciements.

LE TEST DE COAGULATION - DILUTION

-:-

Historique - Origine de la méthode

L.M. TOCANTINS (de Philadelphie) s'est efforcé, dès 1943, de prouver que le sang humain contient un mélange d'inhibiteurs et d'accélérateurs de la coagulation. En prenant comme critère l'influence de la dilution sur la variation du temps de coagulation, il a ainsi montré, avec R.T. CARROLL, qu'il existait dans les plasmas normaux et hémophiliques une substance anticoagulante ou anticéphaline qui est inhibée en premier lieu par la dilution, tandis que les facteurs coagulants ne sont inhibés qu'à des dilutions plus grandes. L.M. TOCANTINS et R.T. CARROLL obtiennent ainsi, en opérant sur du sang total et sur du plasma, des courbes biphasiques avec une portion initiale descendante suivie d'une portion ascendante.

Parallèlement à ces travaux, ceux de P. CHEVALLIER, A. FIEHRER et M. GUILLOT confirment ces données. Ces auteurs ont observé le raccourcissement paradoxal du temps de coagulation du sang d'un sujet normal auquel on a transfusé du sang provenant d'un hémophile. Ils ont interprété cet effet paradoxal comme la preuve de l'action de la dilution sur le principe anticoagulant hémophilique.

La dilution croissante d'un plasma avec du sérum physiologique permet d'inhiber d'abord les facteurs anticoagulants (antithromboplastine d'après TOCANTINS), puis les facteurs de coagulation eux-mêmes. Il y aura d'abord raccourcissement du temps de coagulation d'autant plus important que la quantité d'antithromboplastine sera plus grande (de la dilution I c'est-à-dire sang total à la dilution $\frac{1}{2}$). Puis à mesure que la dilution augmente ($\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{16}$) on observera un allongement progressif d'autant plus important qu'il y aura moins de facteurs accélérateurs de la coagulation.

Ainsi naquit la méthode de coagulation - dilution étudiée par L.M. TOCANTINS et R.T. CARROLL aux Etats-Unis, par P. CHEVALLIER, A. FIEHRER et M. GUILLOT et leurs collaborateurs en France, qui ont utilisé cette méthode pour étudier le comportement de la

coagulation sanguine dans divers processus morbides, en particulier dans les maladies du sang, chez les malades traités par la cortisone, chez les donneurs de sang etc...

Principe de la méthode de P. CHEVALLIER, A. FIEHRER

M. GUILLOT et Coll.

Il consiste à noter à + 37°C le temps de coagulation d'un sang total citraté recalcifié et le temps de coagulation de 4 dilutions successives de ce même sang citraté recalcifié, dilutions faites avec du sérum physiologique en proportions variables: 1/2, 1/4, 1/8, 1/16.

Technique

Matériel :

Il faut avoir à sa disposition :

- a - un bain-marie à + 37°C
- b - une solution de citrate de sodium à 9 %
- c - une solution de chlorure de calcium à 0,75 %
- d - une série de tubes à hémolyse
- e - un jeu de pipettes
- f - une éprouvette à pied, graduée, de précision, de 10 ml
- g - du sérum physiologique

Les auteurs utilisent une solution de chlorure de calcium à 2 %. Cependant, P. LARUELLE, après avoir étudié des solutions de chlorure de calcium à des concentrations différentes, a observé que la concentration de 0,75 % donne les temps de coagulation les plus courts pour toutes les dilutions. (P. LARUELLE, communication personnelle). Au lieu d'une solution de chlorure de calcium à 2 %, nous utilisons donc une solution à 0,75 %.

Le sang à étudier est recueilli par ponction veineuse franche et mélangé convenablement à du citrate de sodium, dans l'éprouvette graduée, dans la proportion de 9,5 ml de sang pour 0,5 ml de citrate de sodium à 9 %.

Moment de l'examen

L'examen doit être fait aussitôt après le prélèvement du sang ou au plus tard 2 heures après, sinon il faut recueillir le

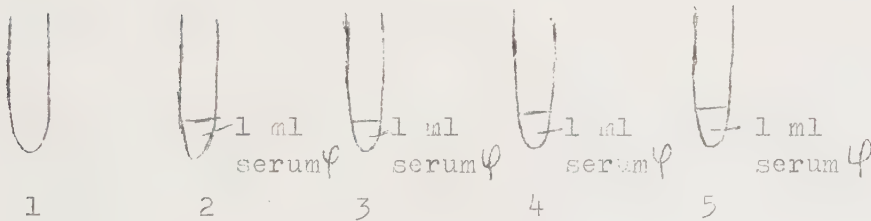
sang dans un récipient en verre siliconé.

Pratique des dilutions

On utilise au total 5 tubes à hémolyse

- dans un premier temps

- dans un tube 1 on ne met rien
- dans chacun des tubes 2, 3, 4 et 5, on met, avec une pipette 1 ml de sérum physiologique

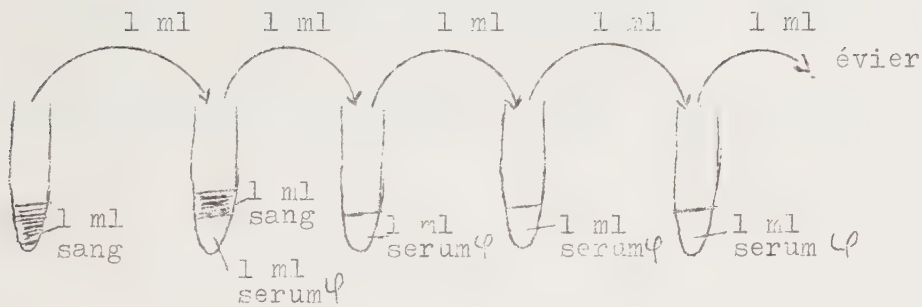


- dans un deuxième temps

- dans le tube 1, on met 1 ml du sang total citraté : dilution 1
- dans le tube 2, on met également 1 ml du sang citraté qu'on mélange bien avec le sérum physiologique.

La dilution du sang dans ce tube est donc de $1/2$.

- On prend ensuite 1 ml de ce mélange du tube 2 et on le met dans le tube 3 : dilution $1/4$.
- On prend de même 1 ml du sang de ce tube 3 et on le met dans le tube 4 : dilution $1/8$
- On prend enfin 1 ml du sang du tube 4 qu'on met dans le tube 5: dilution $1/16$. Pour ramener le volume du liquide à 1 ml dans le tube 5, on prend 1 ml du sang dilué de ce tube et on le jette dans l'évier.



Recalcification du sang citraté

Les tubes ainsi préparés sont ensuite placés au bain-marie à $+ 37^{\circ}\text{C}$ pendant 5 minutes. A l'aide d'une pipette on ajoute à chaque tube deux gouttes de chlorure de calcium à 0,75 %. On agite convenablement pour mélanger. Immédiatement après, on déclenche le chronomètre et l'on note le temps de coagulation pour chaque tube.

La coagulation est considérée comme effectuée au moment où l'on peut retourner le tube.

Construction de la courbe de coagulation - dilution

Pour établir la courbe de coagulation - dilution, on porte en ordonnées les temps de coagulation en prenant comme échelle 1 division = 1 minute et en abscisses les dilutions 1, 1/2, 1/4, 1/8, et 1/16 selon une échelle logarithmique qui espace à intervalles égaux les abscisses des 5 dilutions.

Résultats :

Les auteurs décrivent 3 grandes catégories de courbes :

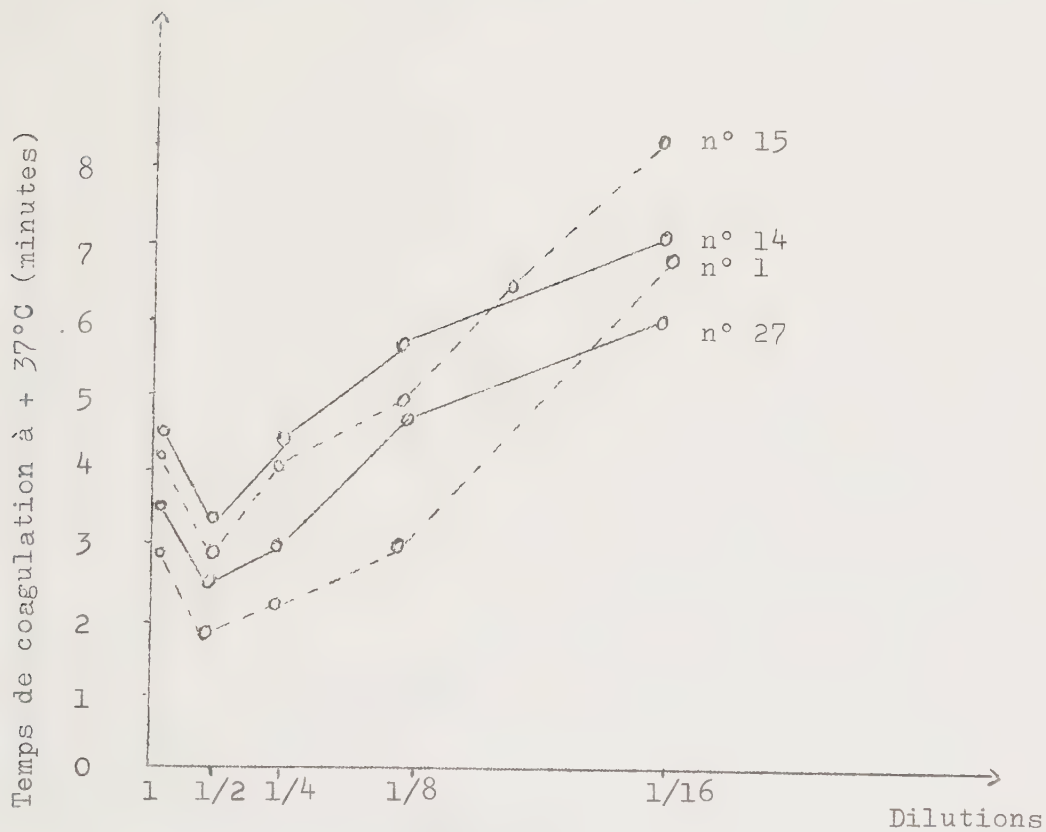
1)- Le sang normal donne une courbe de dilution ayant une allure nettement biphasique, caractérisée par :

a - une descente initiale franche de 1 m à 1m 30s environ (du sang non dilué à la dilution 1/2)

b - la montée secondaire se fait par à coups successifs assez rapidement.

c - Le dernier chiffre (dilution 1/16) est toujours supérieur au premier chiffre d'environ 3 à 4 m

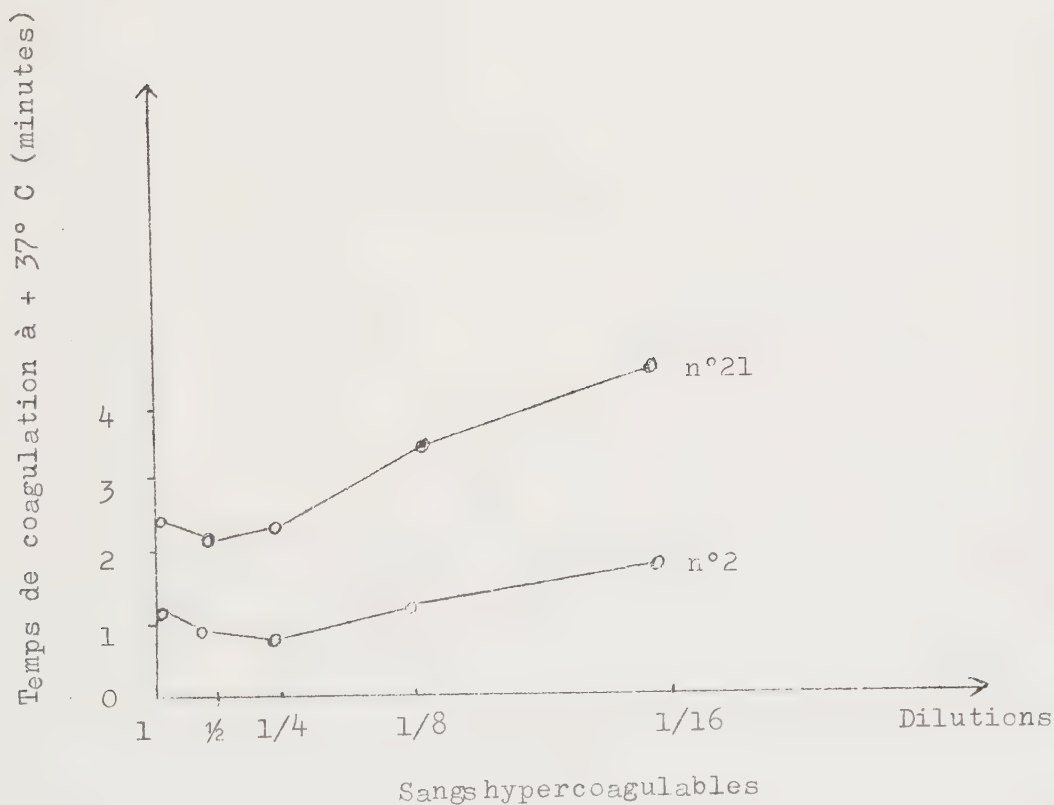
L'allure générale est celle d'un V dont on aurait raccourci les 2/3 supérieurs de la première branche.



Sangsnormaux
d'après P. CHEVALLIER, A. FIEHRER et I.S. TADZER

2) - Le sang hypercoagulable se caractérise par une courbe aplatie se rapprochant de la courbe théorique, mais :

- Il existe une petite descente au début
- La pente générale est faible
- Le point final (dilution 1/16) est peu élevé par rapport au point initial.

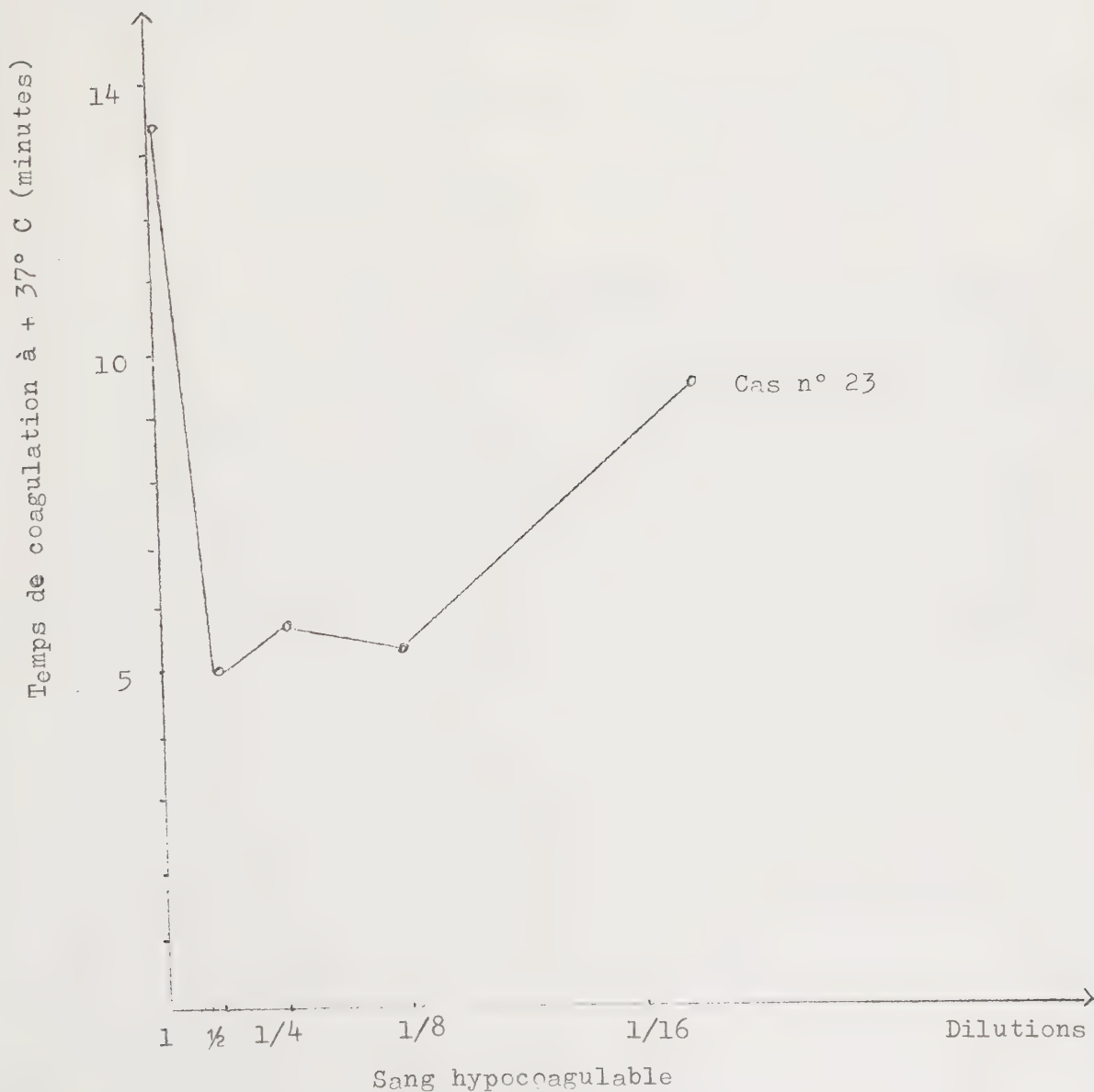


d'après P. CHEVALLIER, A. FIEHRER et I.S. TADZER

3) - Le sang hypocoagulable

La courbe de coagulation-dilution du sang hypocoagulable a un aspect de V ou un aspect de V avec deuxième branche tordue.

- a - Elle est caractérisée par l'importance de la descente initiale
- b - La remontée est discrète en cas d'hypocoagulabilité moyenne, ou rapide en cas de forte hypocoagulabilité
- c - Le temps de la dilution 1/16 est inférieur au temps de coagulation du sang pur en cas d'hypocoagulabilité moyenne ou supérieure en cas de forte hypocoagulabilité.



d'après P. CHEVALLIER, A. FIEHRER et I.S. TADZER

En ce qui concerne l'explication de la courbe de coagulation-dilution, nous serons bref.

Si l'on adopte les explications de TOCANTINS, le sang normal serait un mélange d'anticoagulants et de coagulants dans une certaine proportion et la dilution 1/2 inhiberait l'anticoagulant, tandis que les facteurs de coagulation ne seraient inhibés que par les dilutions plus grandes.

Et P. CHEVALIER, A. FIEHRER et I.S. TADZER écrivent :

"La méthode des dilutions nous fait saisir "l'instantané physiologique" de l'équilibre fluïdo-coagulant.

- a - Le premier segment de la courbe (1 à 1/2) nous donne en effet le taux des anticoagulants.
- b - Le deuxième segment de la courbe (1/2 à 1/16) nous extériorise le taux des substances coagulantes (thromboplastines).

En 1959, John B. GRAHAM et Emily M. BARROW ont proposé une interprétation purement physico-chimique de l'allure biphasique de la courbe de coagulation-dilution. Selon eux, cette allure biphasique serait attribuable à une variation de la force ionique au cours de la dilution. Une concentration élevée en ions minéraux retarde en effet la coagulation et inversement une diminution de la concentration en ions, provoquée par exemple par une dilution, raccourcit le temps de coagulation. Il en résulte que le fait de diluer le sang avec un liquide très pauvre en ions entraînera une déformation de la courbe de coagulation-dilution par création d'une phase descendante initiale. L'utilisation du sérum physiologique, isotonique au plasma, ne met pas totalement à l'abri de cette critique, car à égalité de pression osmotique un liquide renfermant des ions à charges électriques multiples retarde plus la coagulation qu'un liquide isotonique renfermant des ions à charge simple. Pour vérifier l'hypothèse de GRAHAM et BARROW, A. FIEHRER et M. GUILLOT ont donc essayé de pratiquer la coagulation-dilution avec un liquide de dilution qui soit à la fois isotonique au plasma, de même force ionique et aussi de composition ionique qualitative et quantitative identique, pour tenir compte du pouvoir complexant possible de l'anion citrate, susceptible de former des ions complexes avec l'ion Calcium dont le rôle est capital dans la coagulation sanguine. FIEHRER et GUILLOT peuvent ainsi constater que l'allure générale de la courbe n'est modifiée que d'une manière insignifiante.

Il semble donc que l'allure biphasique de la courbe n'est pas due à l'intervention de facteurs physico-chimiques et qu'elle est attribuable à un antagonisme d'action entre un ou plusieurs facteurs anticoagulants, inhibés par la dilution plus rapidement que les facteurs thromboplastiques.

Quoi qu'il en soit, P. CHEVALIER, M. GUILLOT, A. FIEHRER et collaborateurs tirent les conclusions suivantes :

- 1) C'est une méthode simple et pratique facile à exécuter par tout médecin, au contraire des méthodes nécessitant une technique délicate avec des produits biologiques jamais identiques à eux-mêmes et avec l'obligation de témoins à chaque examen.
- 2) C'est une méthode d'avenir permettant de prévoir l'évolution des troubles de la coagulation en clinique courante, d'établir la tendance hypo ou hypercoagulable d'un sang en définissant en particulier le temps de coagulation minimum du sang.

Un autre avantage de cette méthode est qu'elle est reproductible. Si on fait les 5 dilutions trois fois de suite avec le même échantillon de sang, on obtient, pour chacune des 5 dilutions, les mêmes temps de coagulation, à 30 sec. près (P. LARUELLE, communication personnelle).

Il a donc paru intéressant d'essayer cette méthode de coagulation-dilution dans la surveillance des traitements anticoagulants par les antivitaminiques K., en plus du taux de prothrombine qui a été mesuré, dans nos cas, par la méthode de QUICK.

Nous nous proposons d'abord d'établir une courbe - type, puis de rapporter les courbes obtenues chez des malades, hospitalisés pour des raisons diverses. Nous tenterons enfin de voir dans quelle mesure la méthode des dilutions permet de déceler une hypercoagulabilité sanguine, et de prévoir un accident hémorragique au cours du traitement anticoagulant.

La courbe-type a été établie d'après 50 courbes de coagulation-dilution de sujets normaux (étudiants et infirmières du service) dont le taux de prothrombine mesuré simultanément est compris entre 80 et 100 %.

Le tableau ci-dessous résume, pour chacune des 5 dilutions, les limites supérieures et inférieures de 95 % des temps de coagulation et leur moyenne en minutes.

Courbe-type établie sur 50 échantillons de sangs normaux

Taux de Prothrombine 80 à 100 %

Dilution	Dispersion	Moyenne
	95 % des valeurs observées	
1	2 à 6 m	4,11
1/2	2 à 3 m	2,48
1/4	2,5 à 4,5 m	3,50
1/8	3,5 à 6 m	4,68
1/16	4,5 à 8,5 m	6,51

Tableau I

Les chiffres ainsi obtenus permettent de construire la courbe-type suivante.

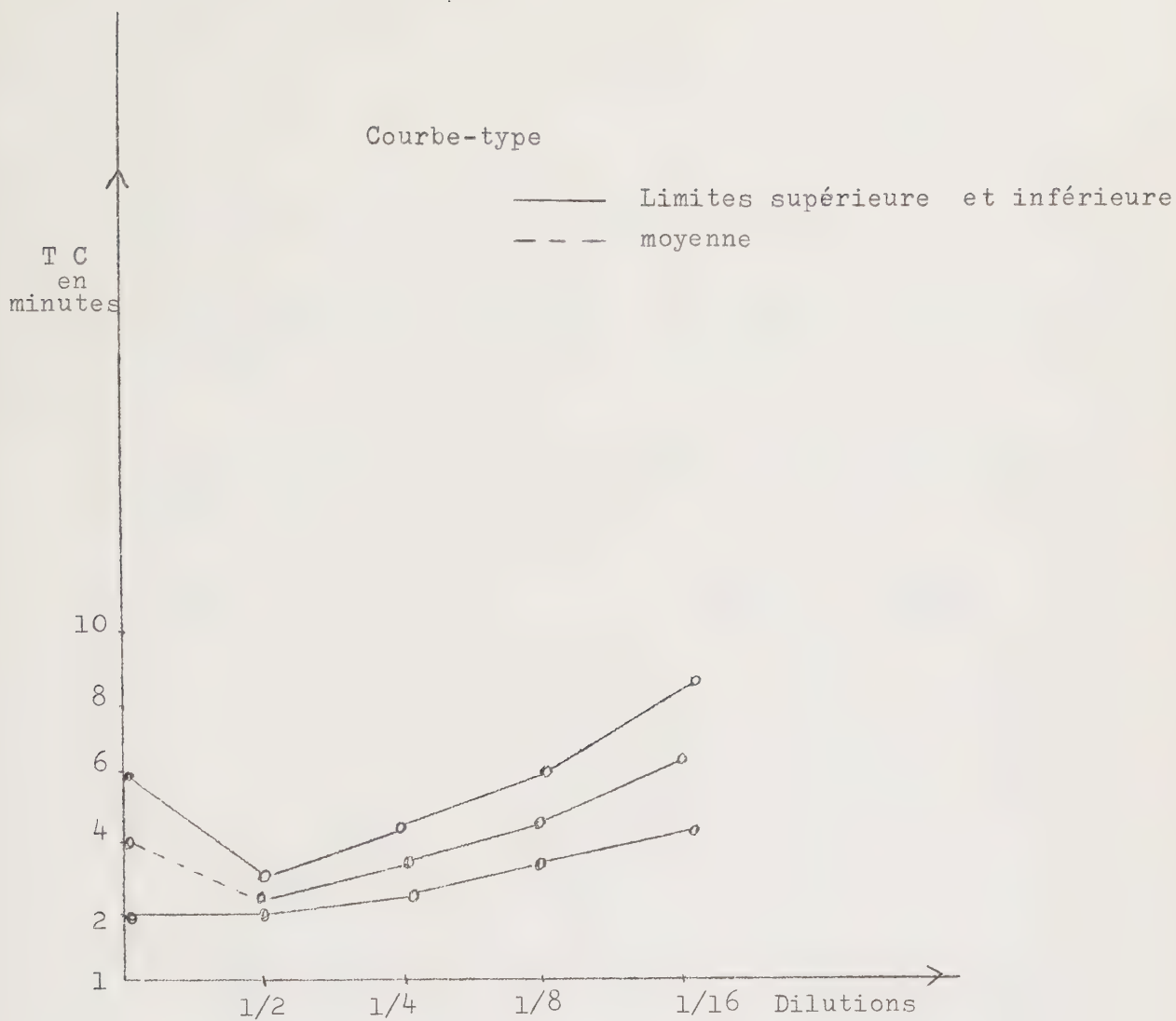


Fig. 1

Nous notons que les valeurs extrêmes s'écartent d'une manière sensiblement égale de la moyenne correspondant à chaque dilution.

Courbes obtenues chez des malades hospitalisés

Cette étude porte sur les 2130 dernières courbes du service du Dr. FACQUET, correspondant à 221 malades. Comme pour la courbe-type, la mesure du taux de prothrombine a été pratiquée en même temps que la coagulation-dilution.

Nous avons réparti d'une façon volontairement arbitraire ces 2130 courbes en 9 classes selon le taux de prothrombine. Ainsi le nombre des courbes dans chaque catégorie, se répartit de la manière suivante :

Taux de Prothrombine	Nombre de courbes
0 à 9 %	82
10 à 19 %	348
20 à 29 %	543
30 à 39 %	455
40 à 49 %	316
50 à 59 %	133
60 à 69 %	99
70 à 79 %	35
80 à 100 %	119
	2130

Nous donnerons ci-dessous, pour chacune des 9 classes un tableau résumant les limites supérieures et inférieures de l'aire de dispersion de 95 % des temps de coagulation et leur moyenne en minutes, et la courbe établie d'après ces chiffres.

119 échantillons de sang de malades hospitalisés

Taux de Prothrombine 80 à 100 %

Dilution	Dispersion	Moyenne
	95 % des valeurs observées	
I	2 à 6 m	3,87
I/2	I à 3,5 m	2,38
I/4	I,5 à 4,5 m	3,18
I/8	2,5 à 6,5 m	4,30
I/16	3,5 à 10 m	5,94

Tableau n° 2

Malades hospitalisés

Taux de Prothrombine: 80 à 100 %

— Limites supérieure et inférieure

--- Moyenne

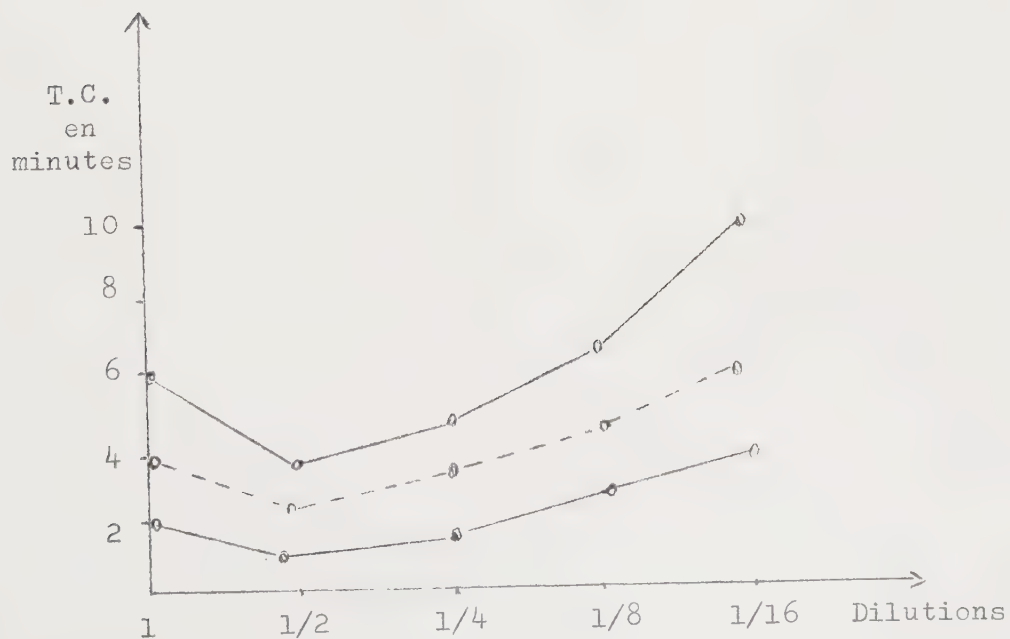


Fig. 2

35 Echantillons de sang de malades hospitalisés

Taux de Prothrombine 70 à 79 %

Dilution	Dispersion	Moyenne
	95 % des valeurs observées	
I	2,5 à 6 m	3,89
I/2	2 à 3 m	2,47
I/4	2,5 à 4,5 m	3,36
I/8	3 à 6,5 m	4,44
I/I6	3,5 à 9 m	6,23

Tableau n° 3

Malades hospitalisés: 70 à 79 %

—— Limites supérieure et inférieure

----- Moyenne

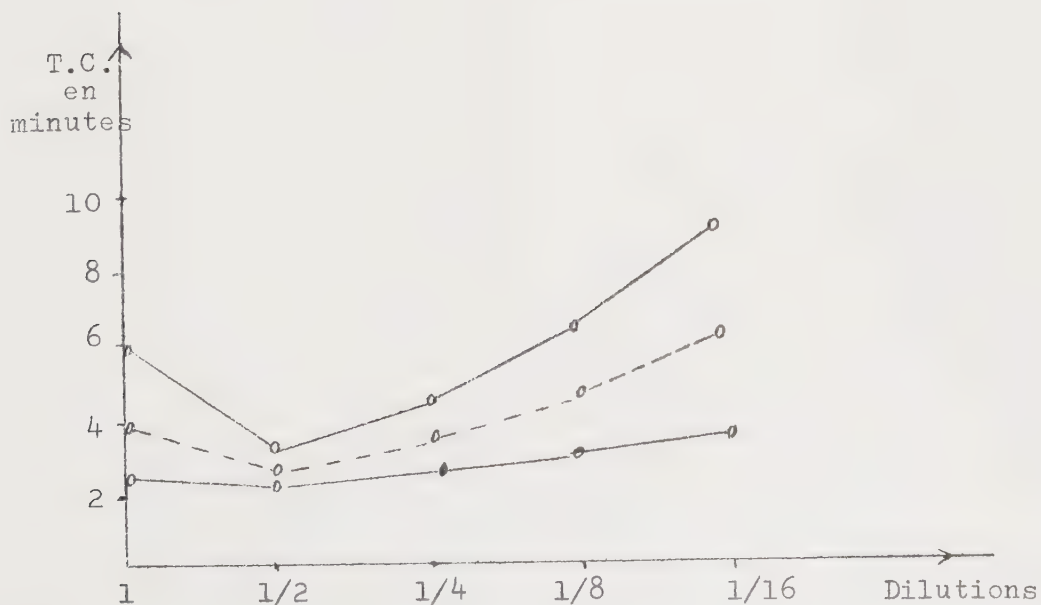


Fig. 3

99 Echantillons de sang de malades hospitalisés

Taux de Prothrombine 60 à 69 %

Dilution	Dispersion	Moyenne
	95 % des valeurs observées	
I	2,5 à 7 m	4,09
I/2	2 à 3 m	2,47
I/4	2,5 à 4,5 m	3,36
I/8	3 à 6,5 m	4,44
I/I6	3,5 à 11 m	6,36

Tableau n° 4

Malades hospitalisés: 60 à 69 %

— Limites supérieure et inférieure

--- Moyenne

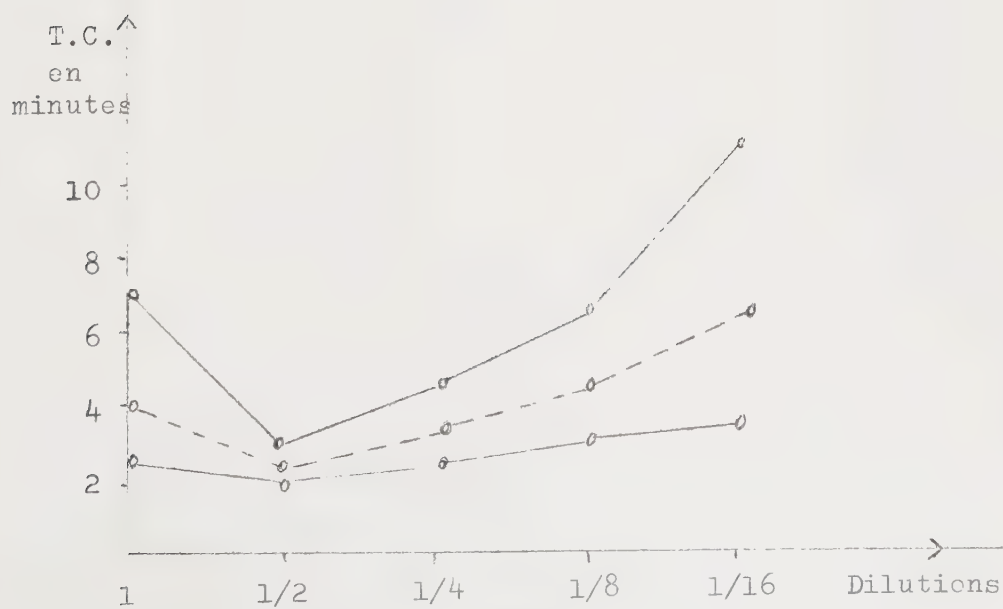


Fig. 4

I33 Echantillons de sang de malades hospitalisés

Taux de Prothrombine 50 à 59 %

Dilution	Dispersion	Moyenne
	95 % des valeurs observées	
I	2,5 à 7,5 m	4,39
I/2	1,5 à 4 m	2,51
I/4	2 à 5,5 m	3,48
I/8	3 à 7,5 m	4,81
I/16	3,5 à 11 m	6,81

Tableau n° 5

Malades hospitalisés: 50 à 59 %

— limites supérieure et inférieure

- - - Moyenne

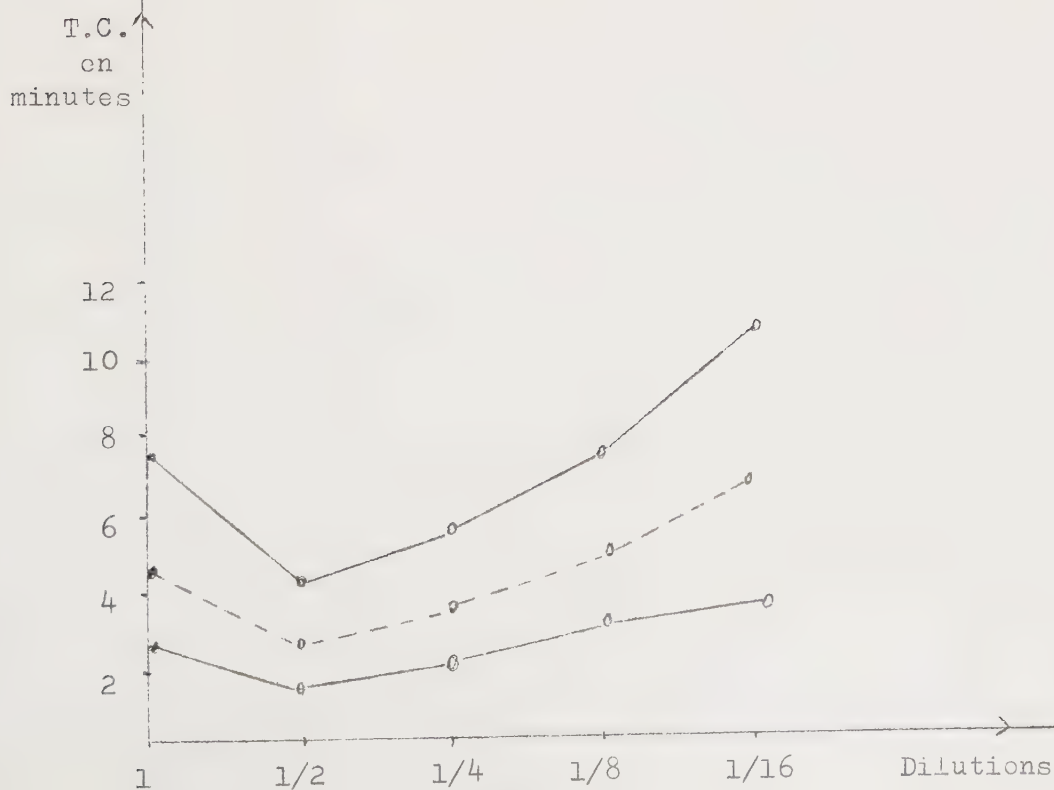


Fig. 5

316 Echantillons de sang de malades hospitalisés

Taux de Prothrombine 40 à 49 %

Dilution	Dispersion	Moyenne
	95 % des valeurs observées	
I	2,5 à 8 m	4,56
I/2	2 à 4 m	2,70
I/4	2,5 à 6 m	3,72
I/8	3 à 8,5 m	5,17
I/16	4 à 12 m	7,47

Tableau n° 6

Malades hospitalisés: 40 à 49 %

— limites supérieure et inférieure

- - - Moyenne

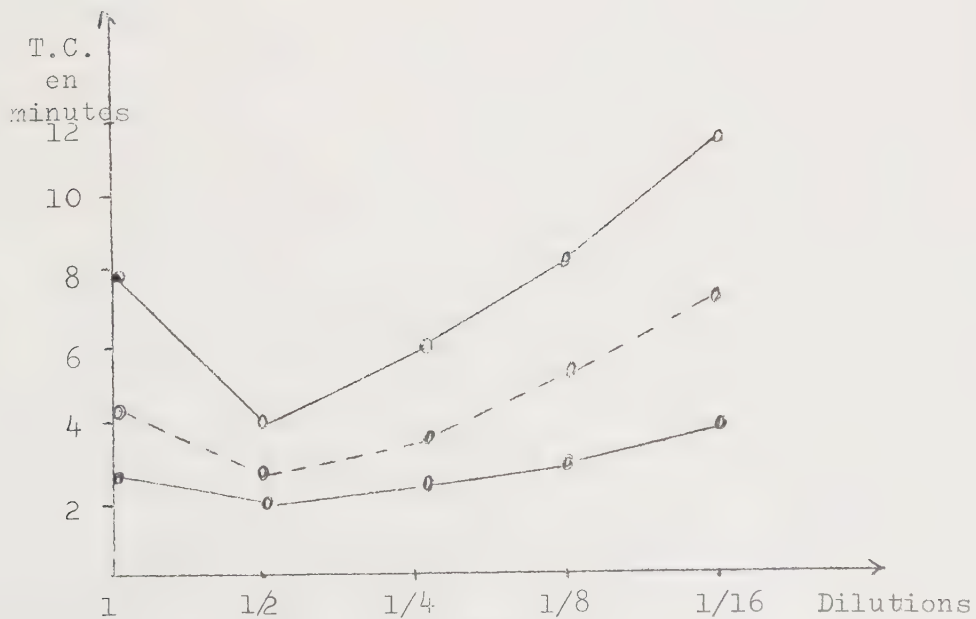


Fig. 6

455 Echantillons de sang de malades hospitalisés

Taux de Prothrombine 30 à 39 %

Dilution	Dispersion	Moyenne
	95 % des valeurs observées	
I	2,5 à 9 m	5,09
I/2	2 à 5 m	2,89
I/4	2,5 à 7 m	4,15
I/8	3,5 à 10 m	5,91
I/16	5 à 14 m	8,39

Tableau n° 7

Malades hospitalisés: 30 à 39 %

— limites supérieure et inférieure

- - - Moyenne

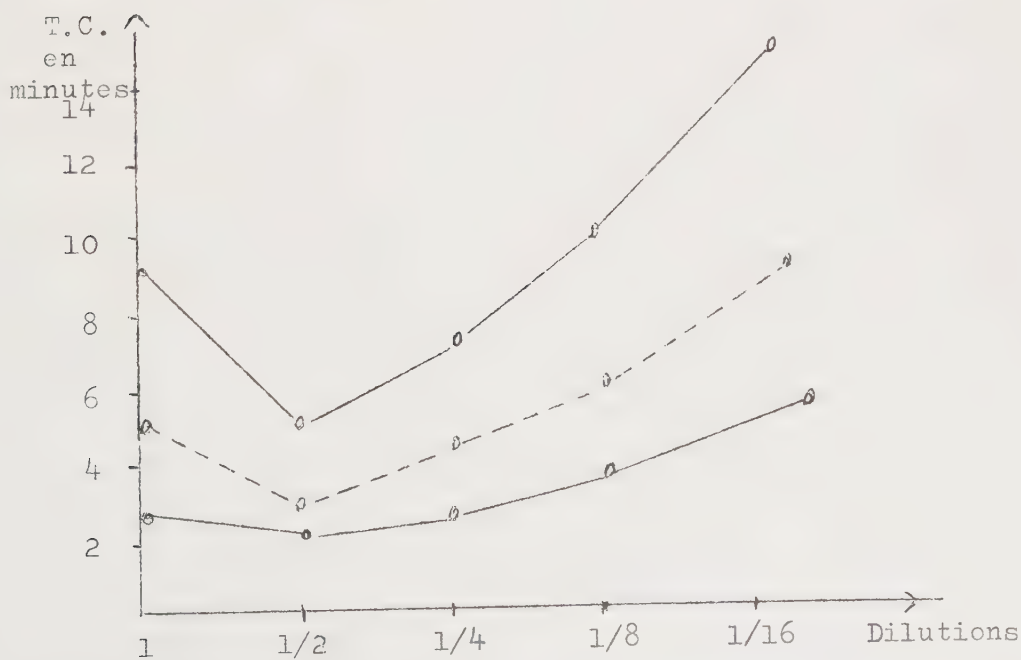


Fig. 7

543 Echantillons de sang de malades hospitalisés

Taux de Prothrombine 20 à 29 %

Dilution	Dispersion	Moyenne
	95 % des valeurs observées	
1	3 à 12 m	5,92
1/2	2 à 5,5 m	3,37
1/4	3 à 8 m	4,88
1/8	4 à 12 m	7,19
1/16	5,5 à 19 m	10,61

Tableau n° 8

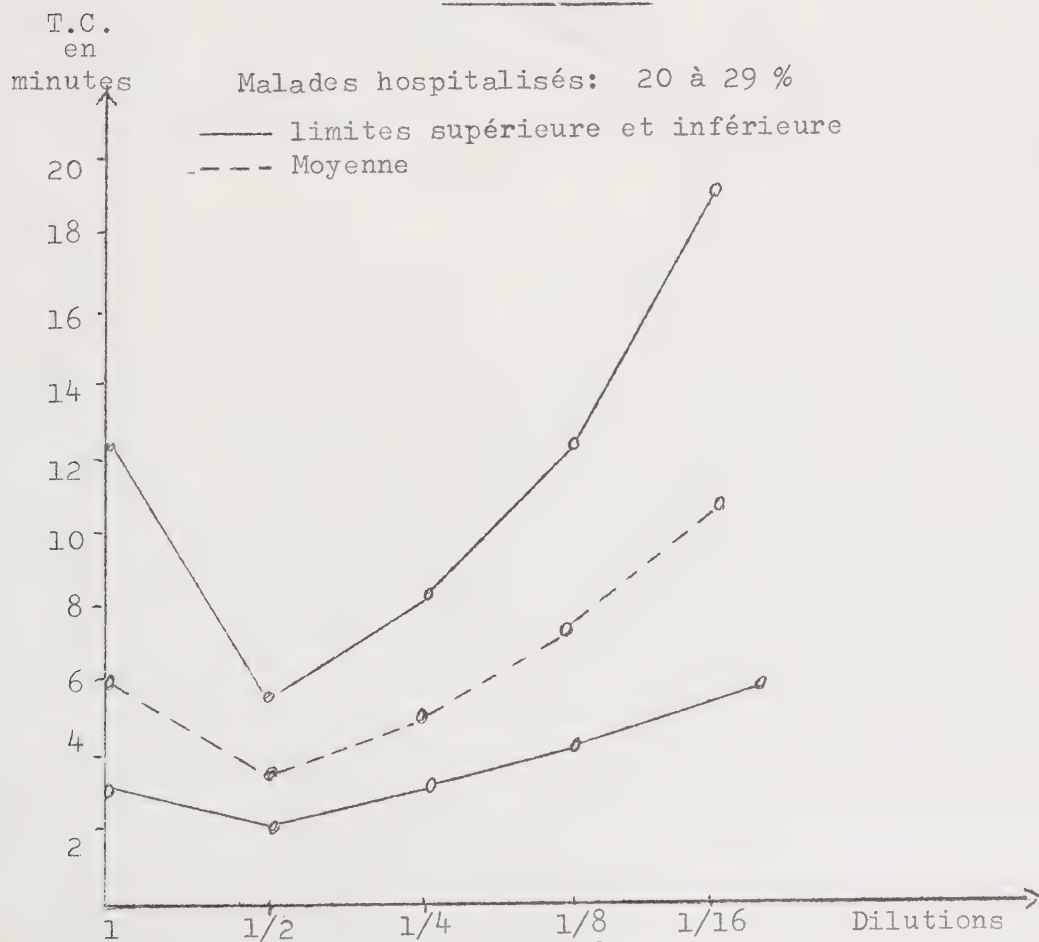


Fig. 8

348 Echantillons de sang de malades hospitalisés

Taux de Prothrombine IO à I9 %

Dilution	Dispersion	Moyenne
	95 % des valeurs observées	
I	3,5 à 15 m	6,88
I/2	2,5 à 7 m	3,75
I/4	3 à 9,5	5,61
I/8	4,5 à 14 m	8,31
I/16	6 à 22 m	12,38

Tableau n° 9

T.C. en minutes Malades hospitalisés: IO à I9 %
 ——— limites supérieure et inférieure
 - - - Moyenne

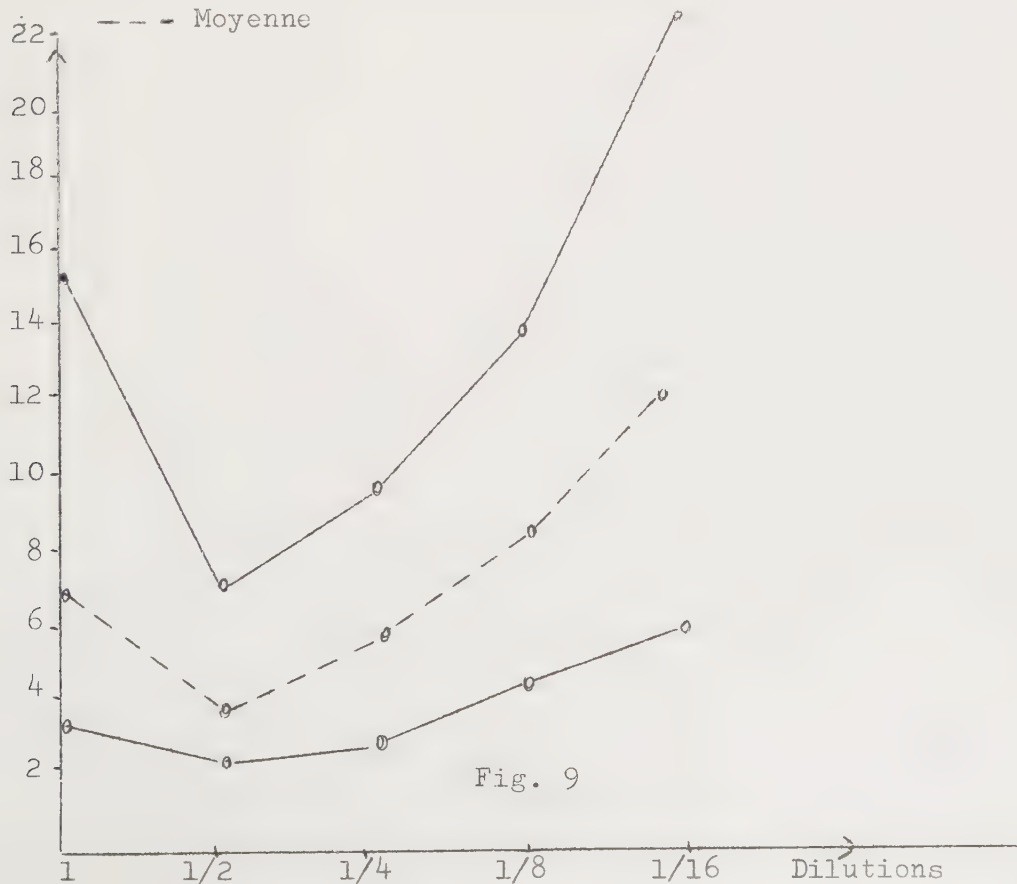


Fig. 9

82 Echantillons de sang de malades hospitalisés

Taux de Prothrombine 0 à 9 %

Dilution	Dispersion	Moyenne
	95 % des valeurs observées	
I	4,5 à 16 m	7,95
I/2	2,5 à 8 m	4,43
I/4	4 à 11 m	6,60
I/8	6 à 17 m	9,80
I/16	8,5 à 27,5 m	14,91

T.C.
en
minutes

Tableau n° 10

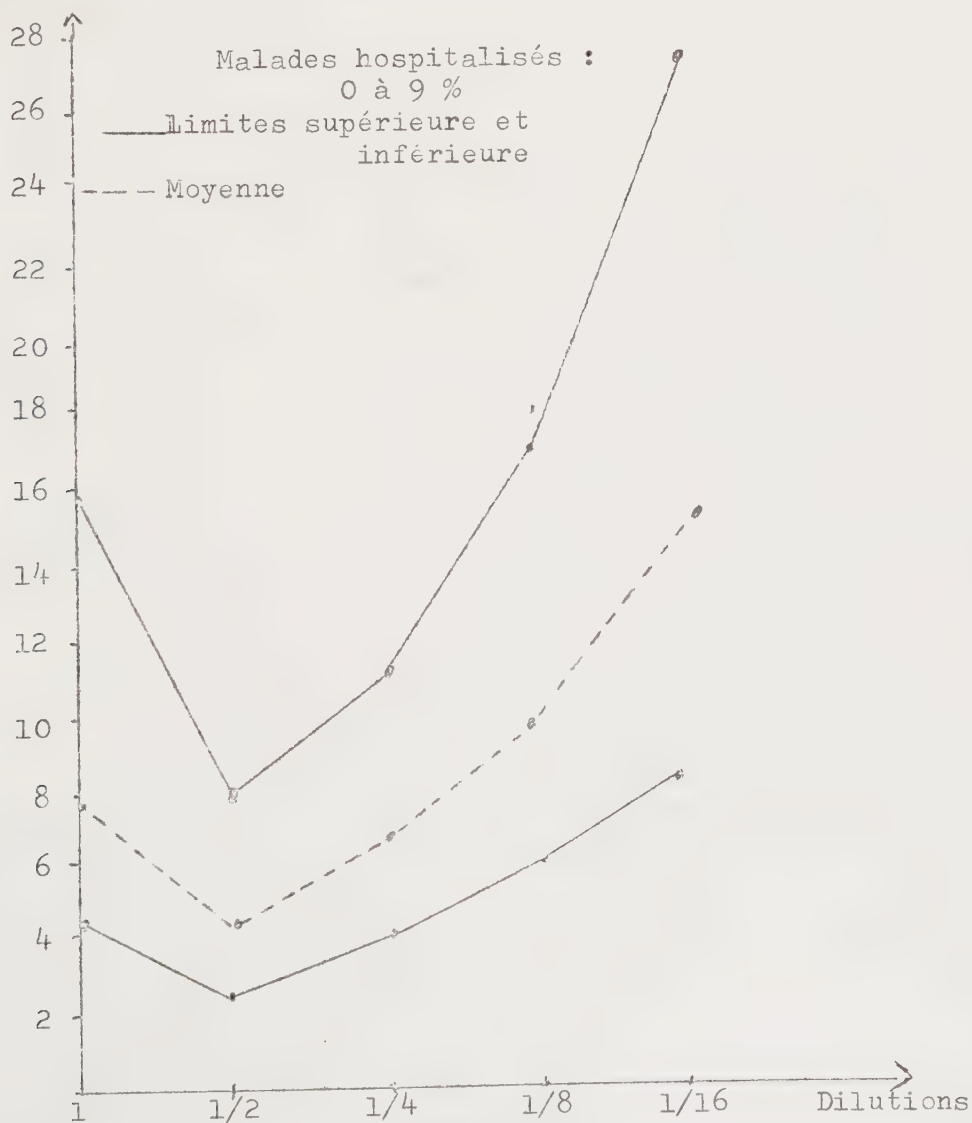


Fig. 10

Si nous comparons les aires de déviations standard et les moyennes de la courbe - type et des 9 classes de prothrombine, pour chacune des 5 dilutions, nous obtenons les courbes suivantes: Fig 11 à Fig. 15.

Dilution 1
 I Limites supérieure et inférieure
 --- Moyenne

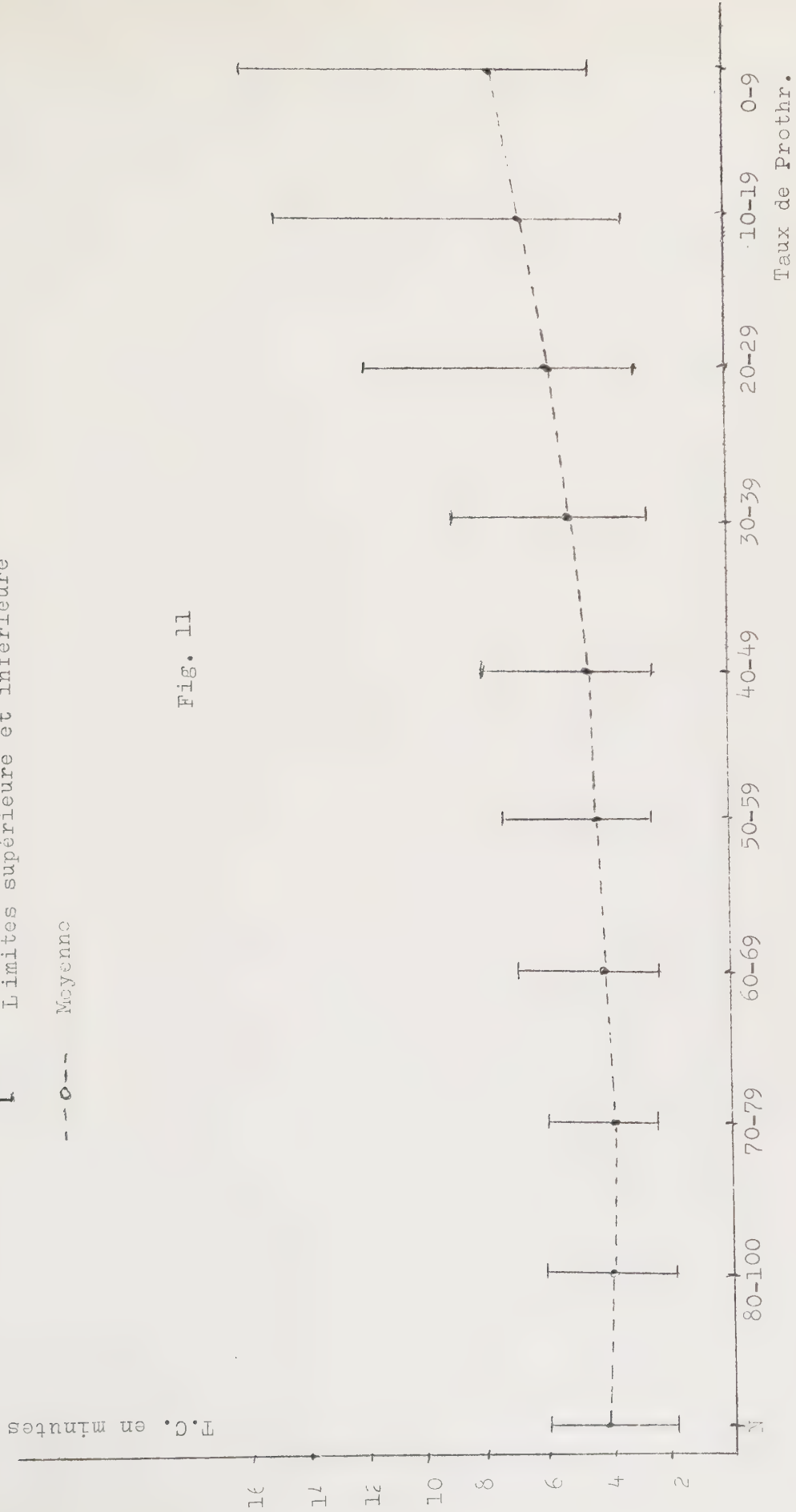


Fig. 11

Dilution $\frac{1}{2}$

I Limites supérieure et inférieure

—•— Moyenne

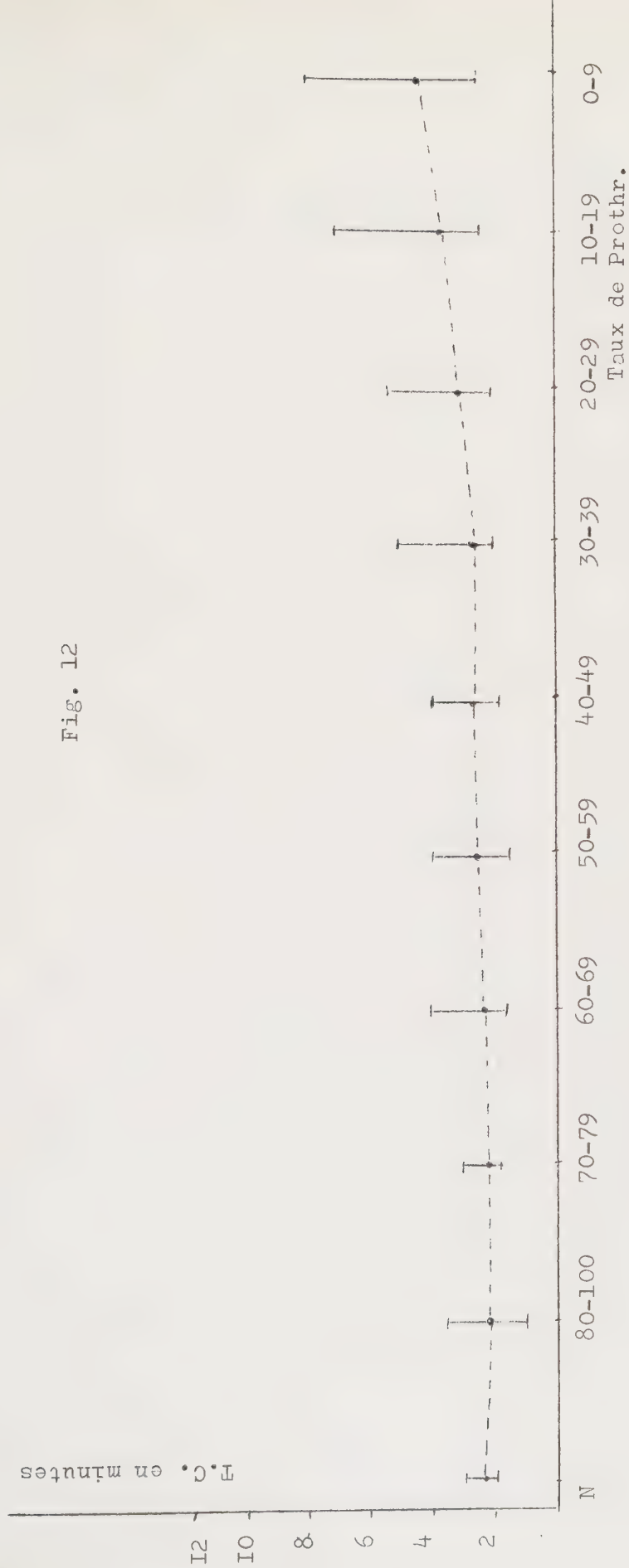


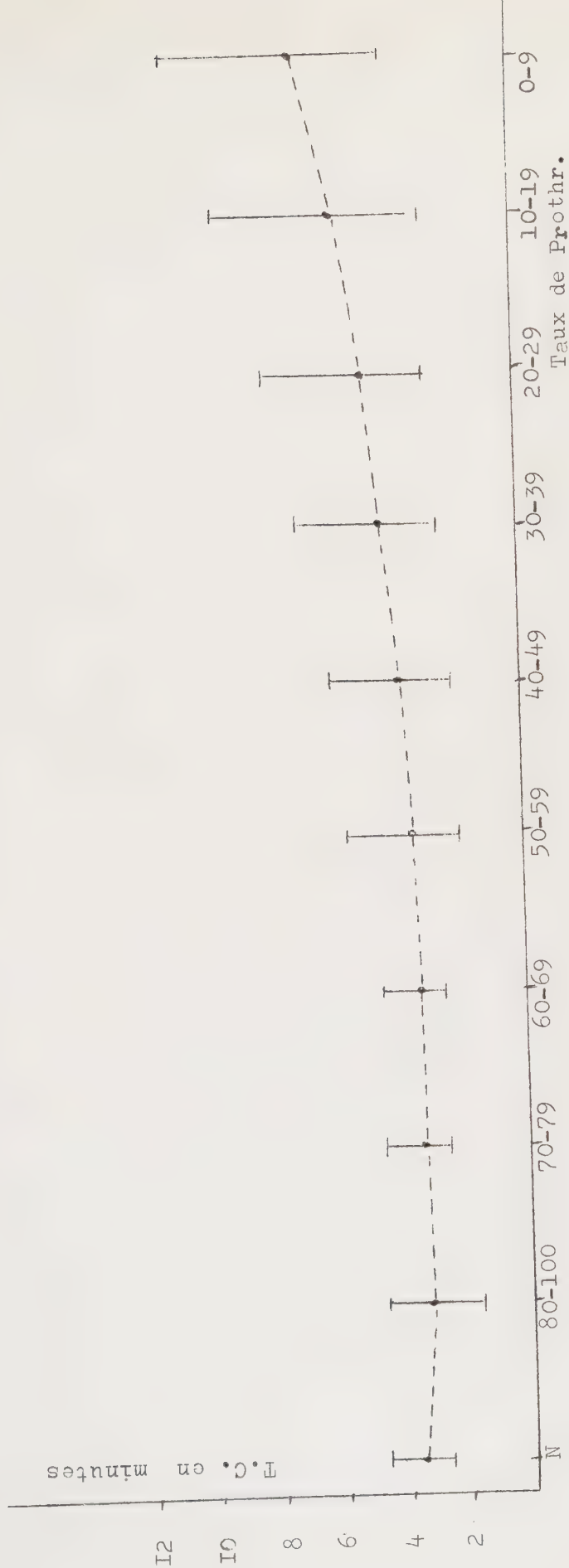
Fig. 12

Dilution 1/4

I Limites supérieure et inférieure

--●-- Moyenne

Fig. 13

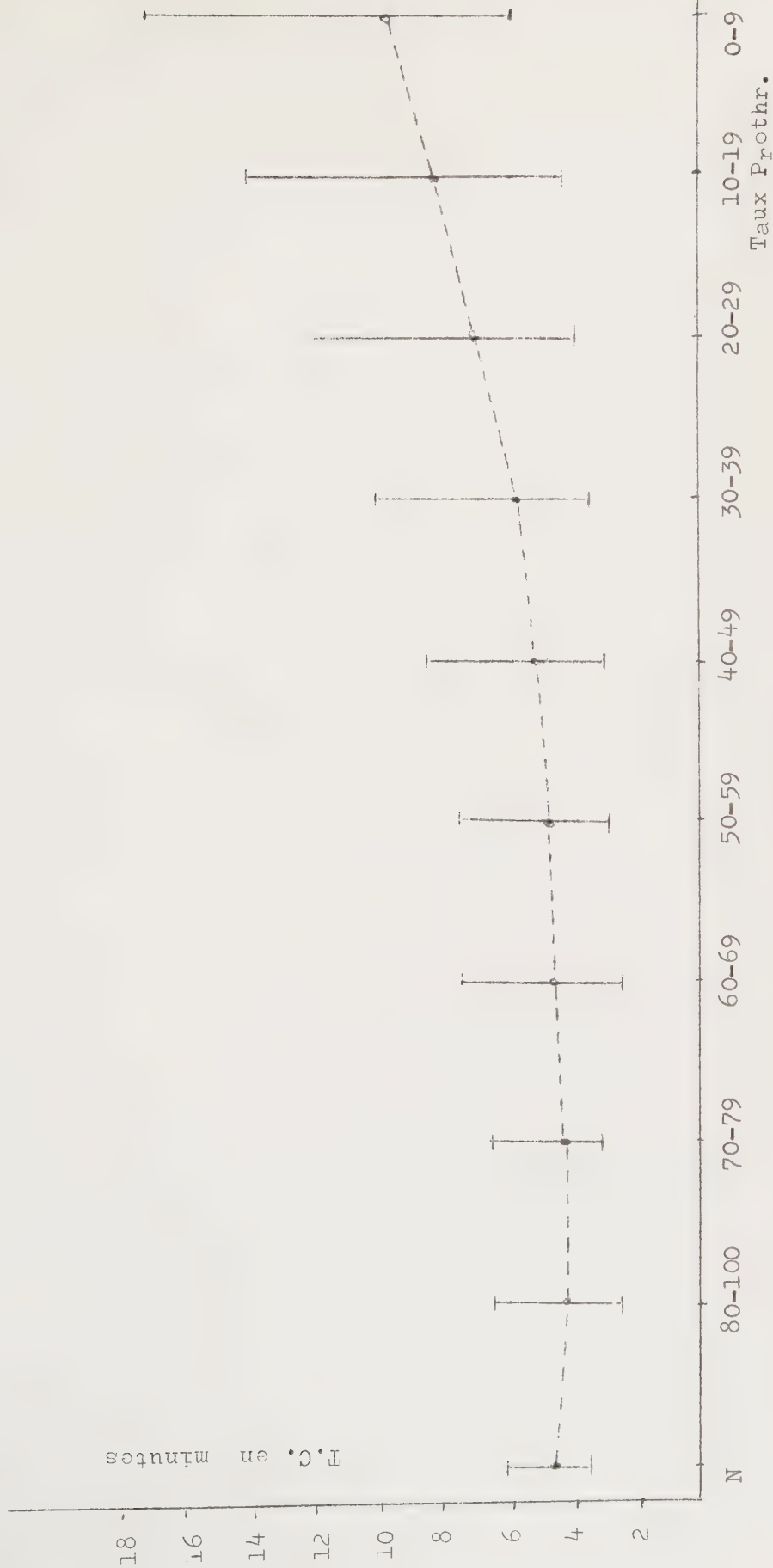


Dilution 1/8

┌ Limites supérieure et inférieure

--- Moyenne

Fig. 14

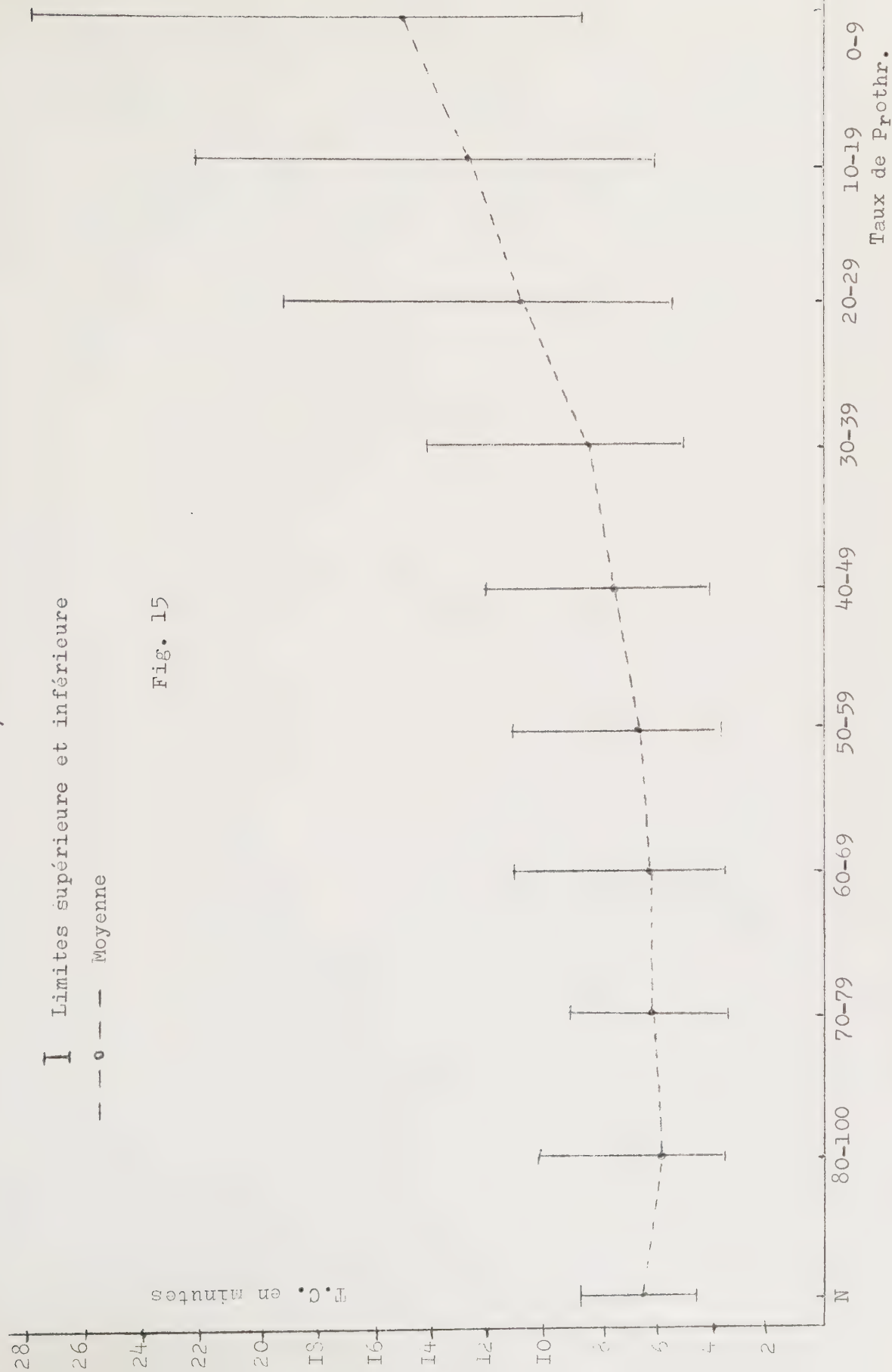


I Limites supérieure et inférieure

--o-- Moyenne

F.C. en minutes

Fig. 15

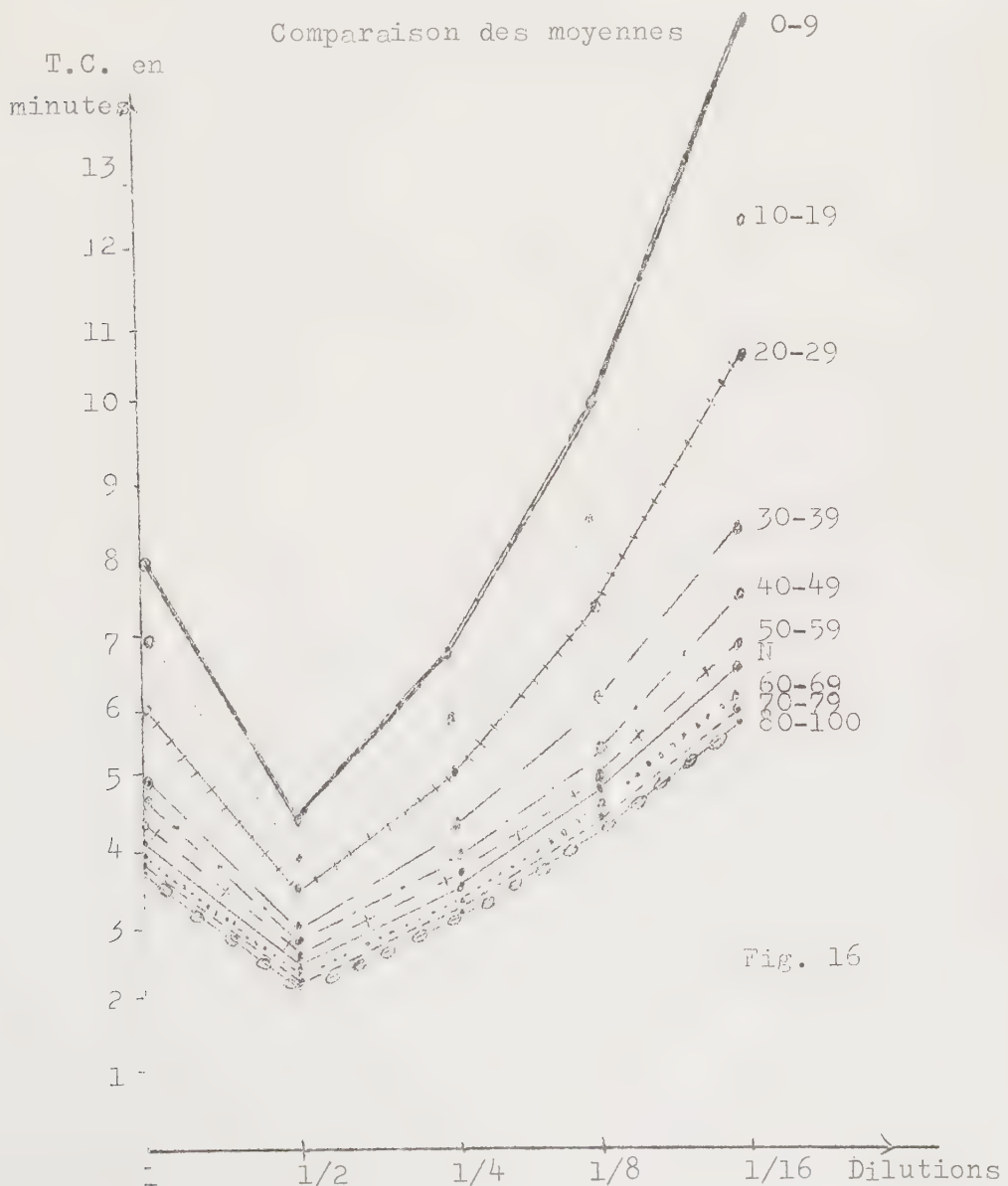


Les remarques suivantes peuvent être formulées:

1°- Dans l'ensemble, à mesure que le taux de prothrombine s'abaisse, les aires de dispersion s'étalent, s'élargissent et ceci pour les 5 dilutions.

2°- Par rapport à la moyenne, cet élargissement se fait davantage du côté des temps de coagulation longs, que des temps de coagulation courts. Les aires de dispersion sont dissymétriques et ne suivent pas la loi normale de distribution de Laplace-Gauss.

Si nous comparons maintenant les moyennes correspondant aux 5 dilutions, de la courbe - type et des 9 classes de prothrombine, nous obtiendrons le graphique ci-dessous:



1°- Jusqu'à 40 - 49 %, les courbes des moyennes sont pratiquement confondues avec la courbe des moyennes de la courbe-type.

2°- A partir de 30 - 39 % et surtout de 20 - 29 %, la courbe des moyennes s'écarte significativement de celle de la courbe-type.

Il serait intéressant de comparer les 9 courbes correspondant aux 9 classes de prothrombine à la courbe - type en superposant chacune d'elles à la courbe - type : Fig. I7 à Fig. 25.

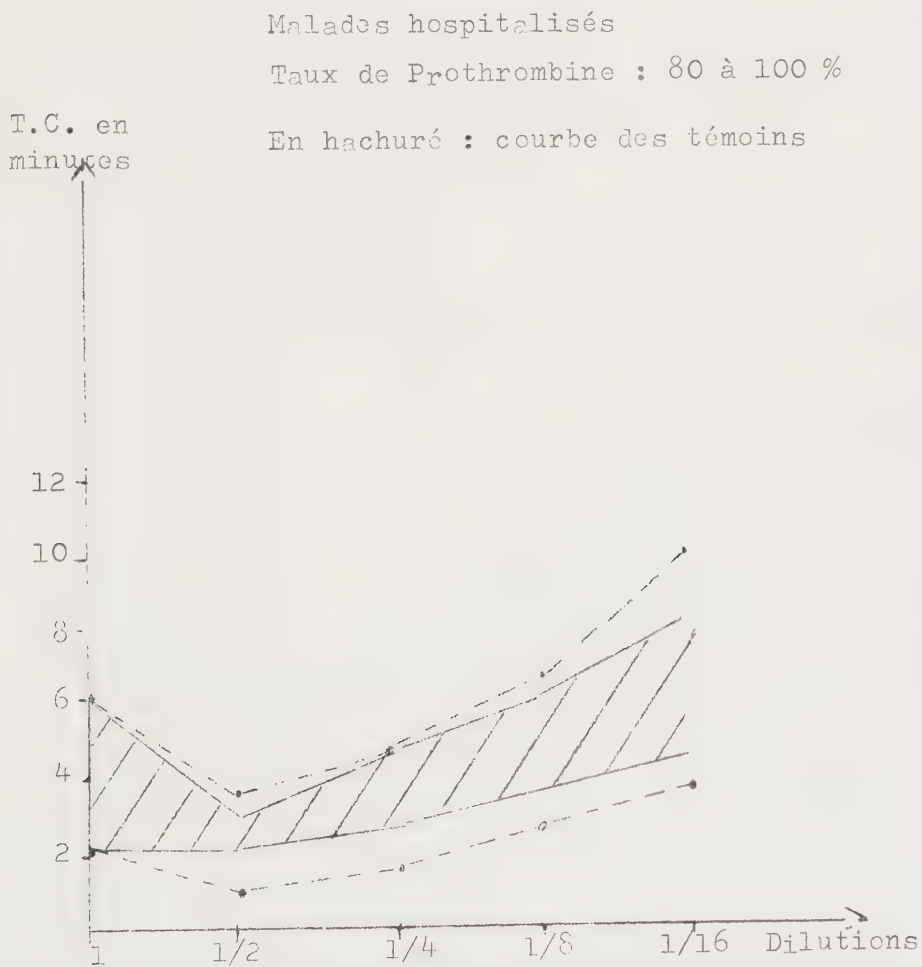


Fig. 17

Malades hospitalisés

Taux de Prothrombine : 70 à 79 %

En hachuré : court. des témoins

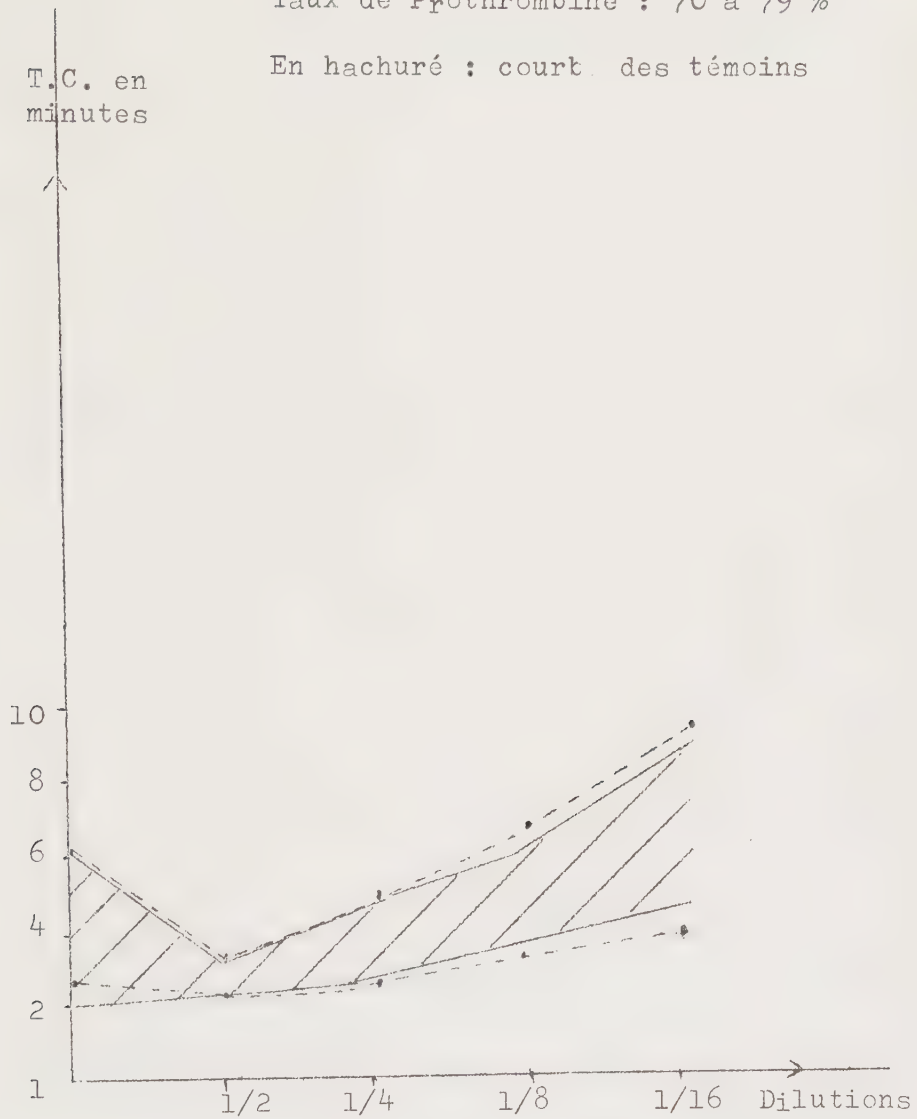


Fig. 18

Malades hospitalisés

Taux de Prothrombine : 60 à 69 %

En hachuré : courbe des témoins

T.C. en
minutes

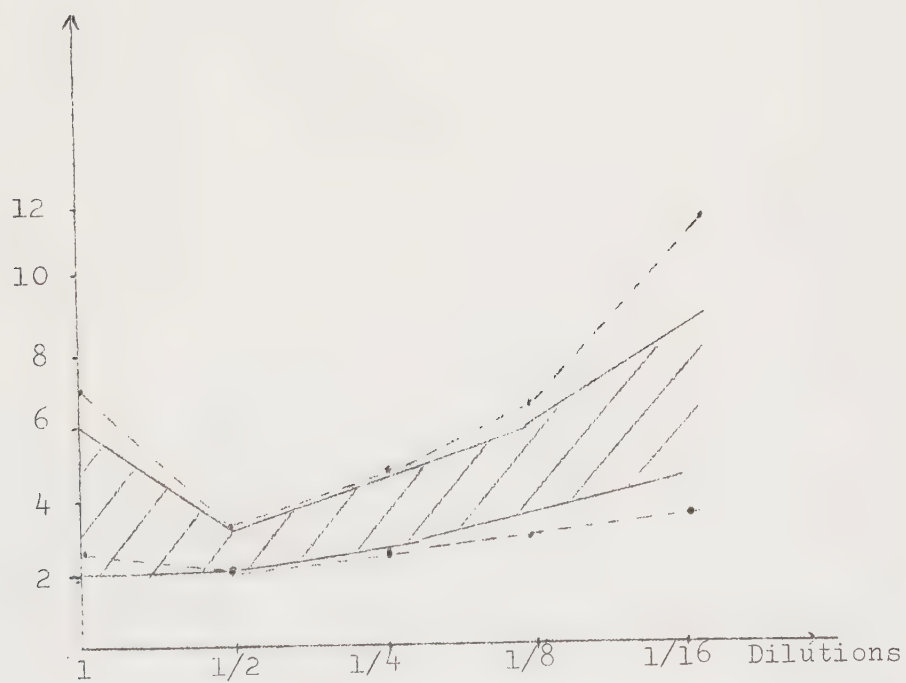


Fig. 19

Malades hospitalisés

Taux de Prothrombine : 50 à 59 %

En hachuré : courbe des témoins

T.C. en
minutes

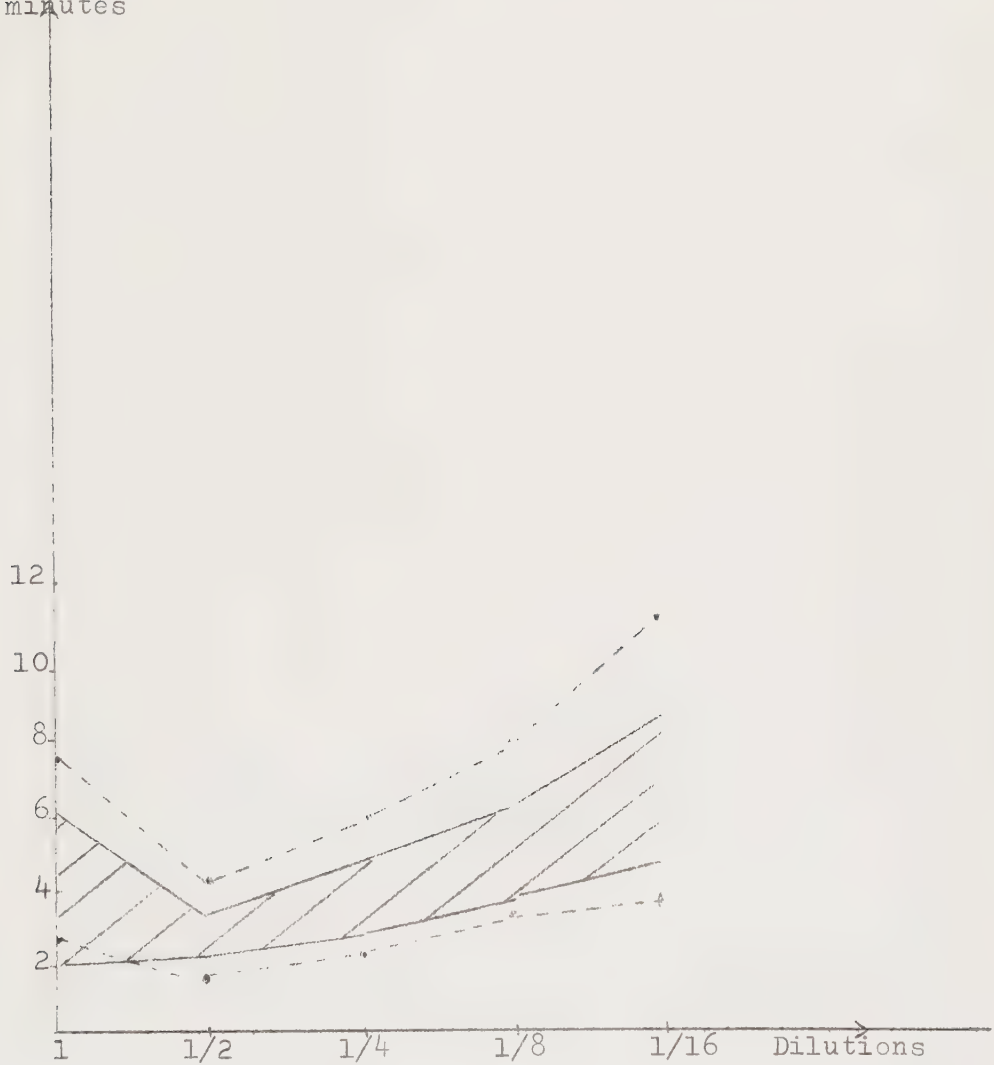


Fig. 20

Malades hospitalisés

Taux de Prothrombine : 40 à 49 %

En hachuré : courbe des témoins

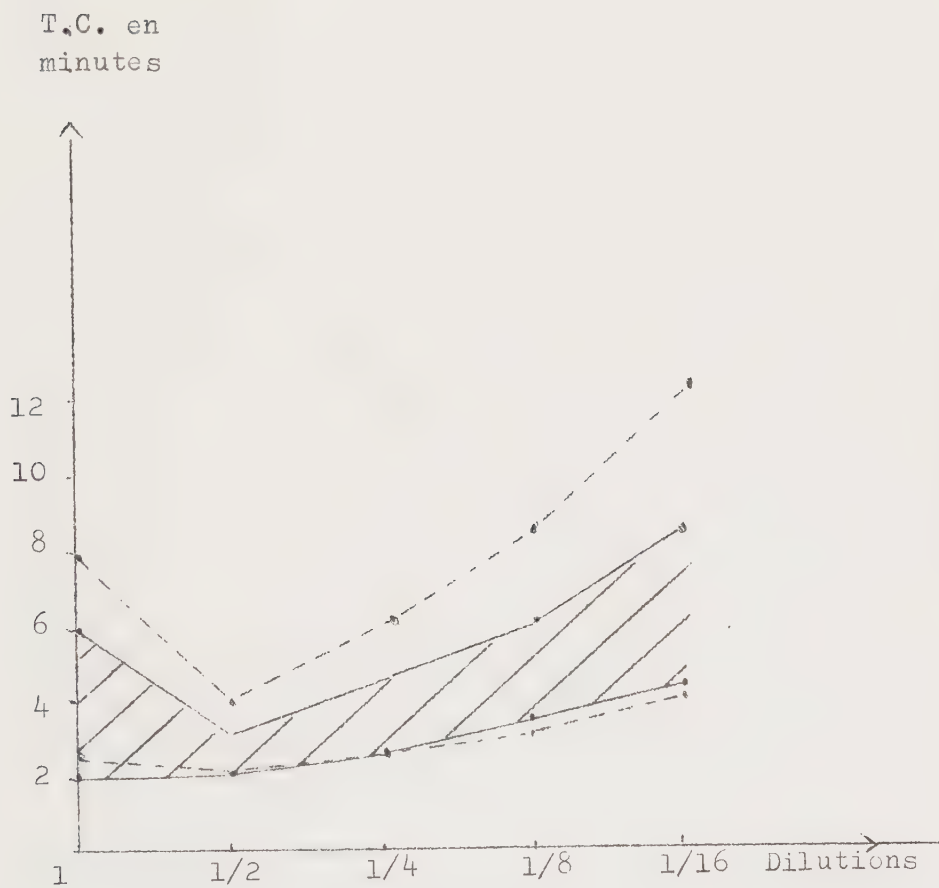


Fig. 21

Malades hospitalisés

Taux de Prothrombine : 30 à 39 %

En hachuré : courbe des témoins

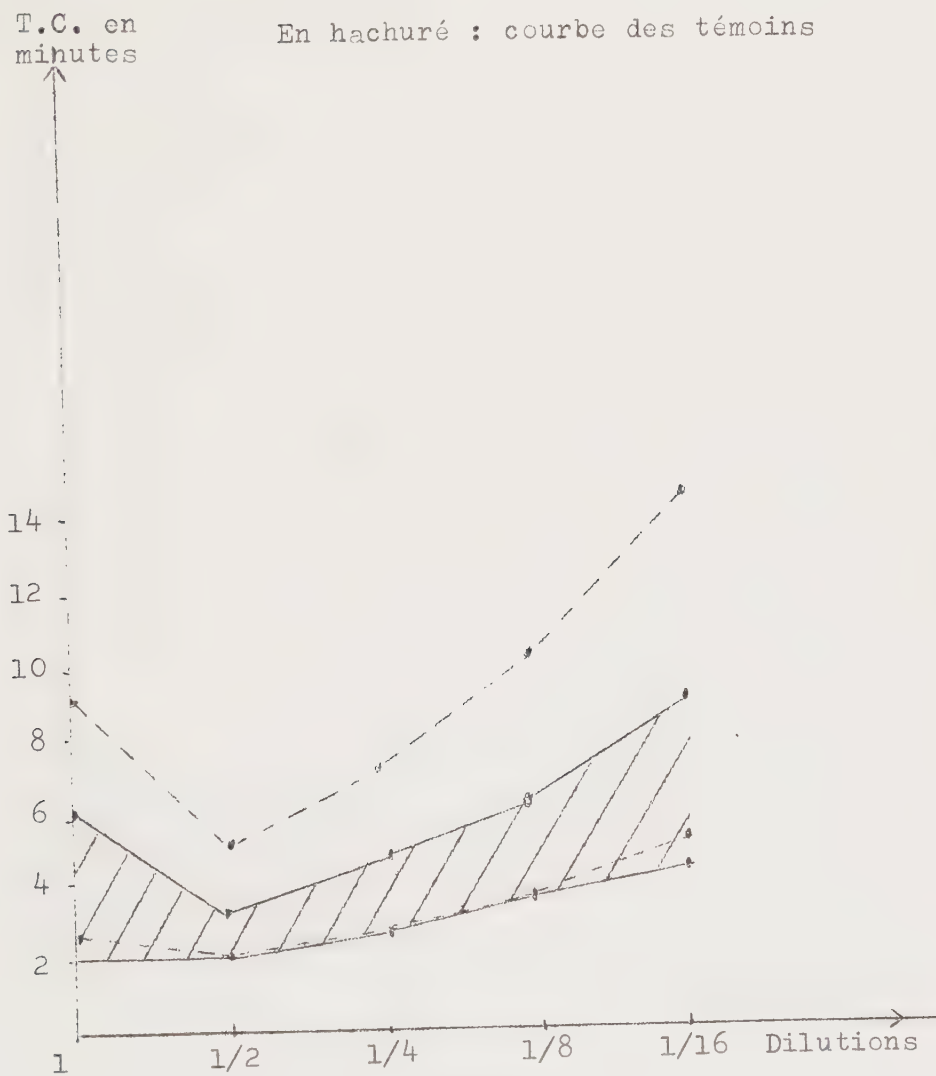


Fig. 22

Malades hospitalisés

Taux de Prothrombine : 20 à 29 %

T.C. en
minutes

En hachuré : courbe des témoins

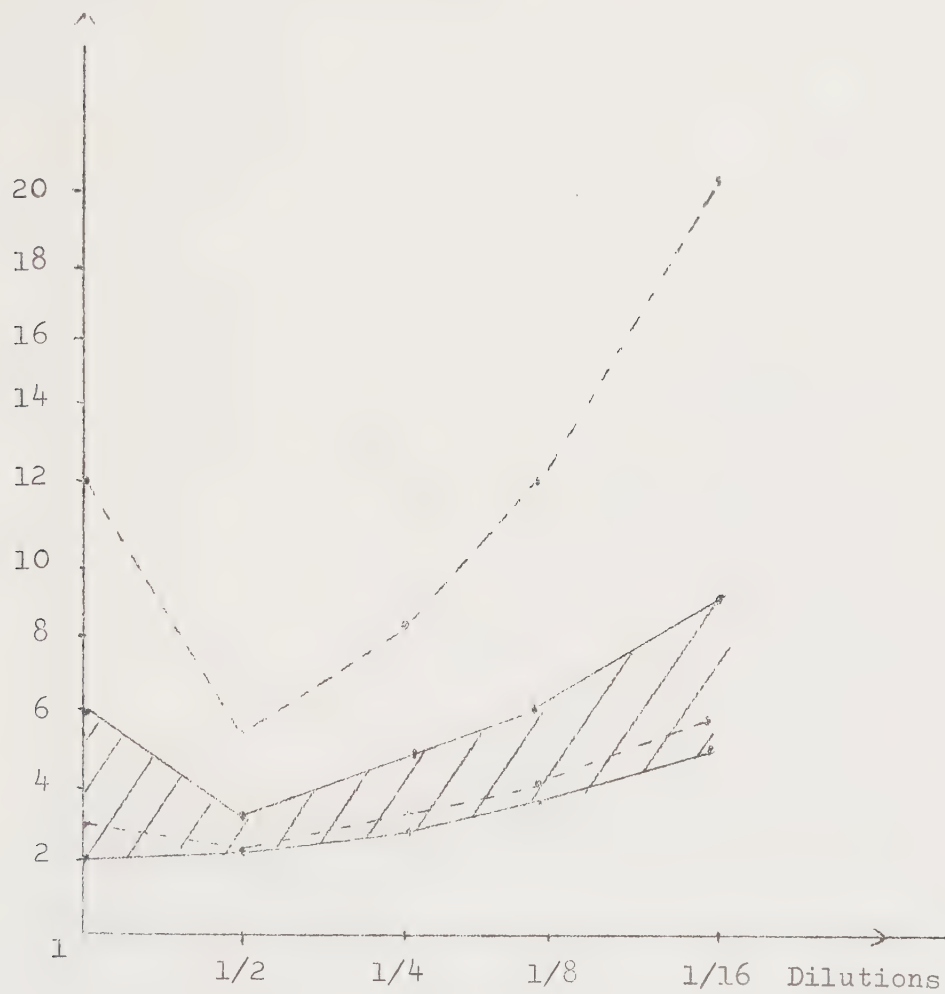


Fig. 23

Malades hospitalisés

Taux de Prothrombine : 10 à 19 %

En hachuré : courbe des témoins

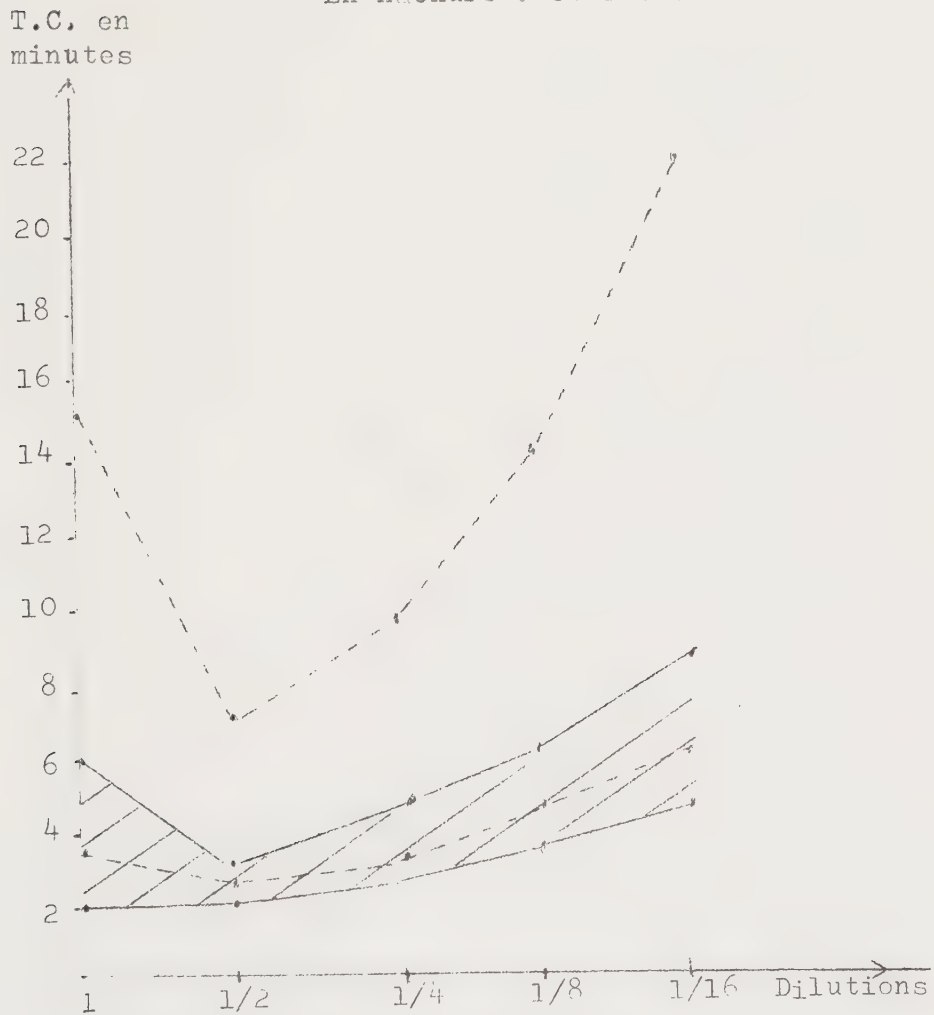


Fig. 24

Malades hospitalisés

Taux de Prothrombine : 0 à 9 %

En hachuré : courbe des témoins

T.C. en
minutes

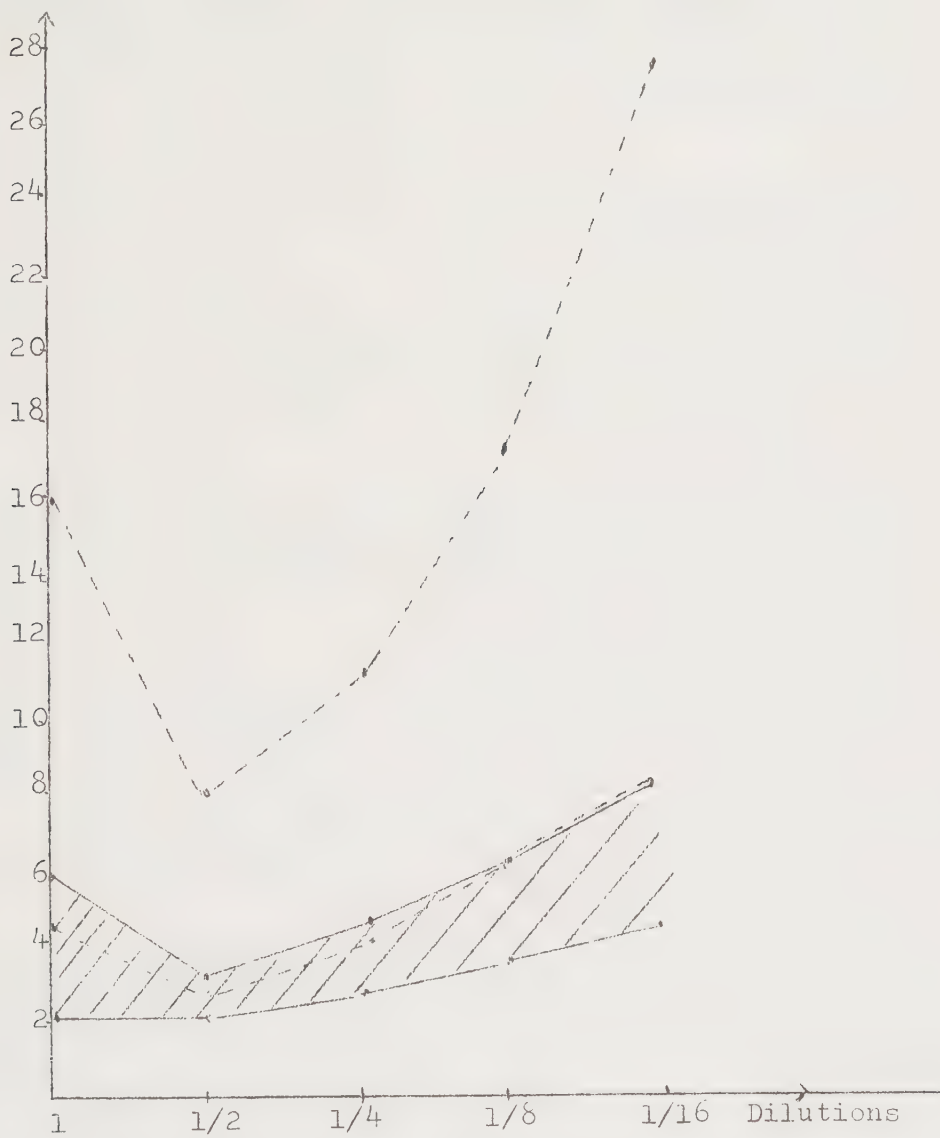


Fig. 25

Il nous semble que l'examen de ces courbes permet de tirer les conclusions suivantes:

1°- La limite supérieure de l'aire de déviation standard s'écarte d'une manière très nette de la limite supérieure de la courbe - type à partir d'un taux de prothrombine de 30 - 39 %, ce décalage au-dessus de la courbe - témoin est encore plus marqué pour un taux de 20 - 29 % et s'exagère pour les taux encore plus bas.

De même, l'aspect en V quasi synétrique que l'on trouverait, d'après les auteurs, dans l'hypocoagulabilité, est surtout net à partir de 30 - 39 % et surtout de 20 - 29 %.

Cependant avec un taux de prothrombine de 40 - 49 % et même de 50 - 59 %, certaines courbes de coagulation - dilution sont déjà situées au dessus de la courbe - type et traduiraient donc déjà une hypocoagulabilité.

2°- La limite inférieure de l'aire de déviation standard obtenue chez les malades hospitalisés dont le taux de prothrombine est compris entre 80 et 100 % est nettement située au dessous de la limite inférieure de la courbe - témoin.

Pour les classes de prothrombine comprises entre 30 et 79 %, on peut dire que pratiquement, aux erreurs d'expérience près, cette limite inférieure se confond avec celle de la courbe - témoin.

A partir de 20 - 29 %, cette limite inférieure est située à l'intérieur de la courbe - type.

3°- On pourrait donc en conclure que si en abaissant entre 20 et 30 % le taux de prothrombine par les antivitaminiques K on obtient le plus souvent une hypocoagulabilité nette, cette hypocoagulabilité peut déjà être obtenue dans certains cas avec un taux de prothrombine inférieur à 60 %. Dans certains cas enfin, même avec un taux de prothrombine compris entre 0 et 9 %, le sang reste isocoagulable, ce qui traduirait une résistance aux antivitaminiques K et nécessiterait le recours à l'héparine. Ces remarques déduites de l'observation de nos courbes de coagulation - dilution rejoignent les conclusions déjà formulées par J.P. SOULIER et Collaborateurs à l'occasion du test de tolérance à l'héparine.

Ces auteurs ont en effet remarqué qu'il y avait, dans bon nombre de cas, dissociation entre le taux de prothrombine et la coagulabilité observée par leur test de tolérance à l'héparine.

La Méthode de coagulation - dilution et le diagnostic de

l'Hypercoagulabilité sanguine.

En comparant à la courbe - témoin l'aire de déviation standard des 119 courbes obtenues chez des malades hospitalisés dont le taux de prothrombine est compris entre 80 et 100 %, nous avons constaté que la limite inférieure de cette dernière courbe est située nettement au-dessous de la limite inférieure de la courbe - témoin. En examinant à nouveau ces 119 courbes de coagulation - dilution, nous avons pu ainsi distinguer 10 courbes qui se situent au-dessous de la limite inférieure de la courbe - témoin et traduiraient donc une hypercoagulabilité sanguine.

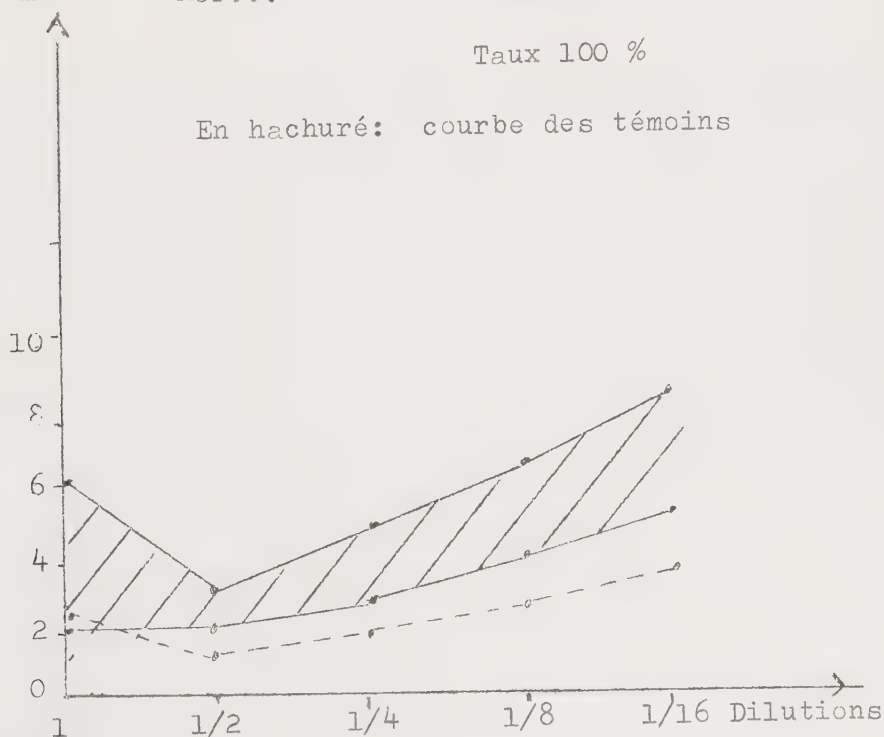
Nous donnons ci-dessous un exemple de ces courbes :

T.C. en
minutes Mer...

28.4.61

Taux 100 %

En hachuré: courbe des témoins



Ces IO courbes ont été observées dans des circonstances très diverses.

- 2 fois après la constitution d'un infarctus myocardique en dehors de tout traitement anticoagulant.

- 5 fois au cours ou à la fin d'un traitement anticoagulant motivé:

- 2 fois par un infarctus myocardique,
- 1 fois par des crises d'angine de poitrine avec insuffisance ventriculaire gauche,
- 1 fois par une suspicion d'embolie pulmonaire chez une malade porteuse de rétrécissement mitral,
- 1 fois par une tentative de régularisation d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire chez une mitrale.

- 1 fois chez une malade atteinte de rétrécissement mitral, en arythmie complète après commissurotomie et traitée par de la digitaline,

- 1 fois au cours du traitement digitalique d'une arythmie complète idiopathique.

- 1 fois chez une mitrale opérée et traitée par de la delta-cortisone.

La morphologie de ces IO courbes est identique: une petite descente initiale est suivie d'une ligne faiblement ascendante, ce qui correspond à la courbe d'hypercoagulabilité décrite par les auteurs de la méthode. Ces derniers ont aussi décrit plusieurs anomalies selon la hauteur de la courbe, le rapport relatif de chaque segment, la localisation du point initial, du temps minimum de coagulation et du point terminal: anomalies A.B.C.D.E. F.G. auxquelles Louis VOUTERS a ajouté les anomalies H.I.J.K.. VOUTERS s'est référé à ces diverses anomalies pour définir la tendance coagulante de 43 échantillons de sang et remarque que "le nombre des anomalies fait mettre en doute leur valeur très réelle". Pour notre part, nous nous sommes attaché uniquement à la hauteur des courbes sur la ligne des ordonnées, mais le petit nombre de nos observations ne nous permet pas de conclure.

La méthode de coagulation - dilution et les accidents hémorragiques au cours du traitement anticoagulant

Il serait intéressant et utile de savoir dans quelle mesure la méthode de coagulation - dilution permettrait de prévoir et d'éviter les accidents hémorragiques au cours du

traitement anticoagulant.

Mais nous devons dire d'emblée que, dans la grande majorité des cas, il n'a pas été possible de pratiquer un test de coagulation - dilution immédiatement avant ou immédiatement après un accident hémorragique. La plupart de ces accidents surviennent en effet au domicile du malade et quand celui-ci arrive à l'hôpital, il a reçu auparavant un traitement par la vitamine K1 et l'absorption du médicament anticoagulant était suspendue. Dans quelques cas, l'hémorragie survient à l'hôpital au cours de la nuit et l'interne de garde a jugé plus utile de parer au plus pressé, sans demander d'épreuves de laboratoire.

Nous n'avons donc retenu que les cas, privilégiés en quelque sorte, où un test de coagulation - dilution a été pratiqué le jour de l'accident hémorragique, la veille de cet accident, ou encore le lendemain avant qu'aucun traitement antihémorragique n'ait été pratiqué.

Pour chacun de ces malades, nous avons cherché à savoir:

1) - Si, comme on peut légitimement s'y attendre, le temps de coagulation - dilution se situe au-dessus des valeurs les plus élevées obtenues chez les témoins normaux.

2) - Et d'autre part si, par rapport au temps de prothrombine et en nous basant sur les chiffres moyens obtenus dans les différentes classes précédemment étudiées, le temps de coagulation - dilution se trouve anormalement prolongé. Ceci traduirait une hypo-coagulabilité relative par rapport à la classe de prothrombine dans laquelle se trouvait le malade au moment de l'accident hémorragique.

Dans les observations qui vont suivre, nous comparerons donc chaque courbe de coagulation - dilution (en trait plein),

1°- avec la limite supérieure de l'aire de déviation - standard des témoins,

2°- avec la courbe moyenne de la classe de prothrombine dont fait partie cette courbe de coagulation - dilution (en pointillé).

OBS. I

G. Berthe

(65 ans)

- Suivie dans le service pour:

- rétrécissement mitral avec arythmie complète,
- angine de poitrine
- bronchopneumopathie chronique dyspnéisante.

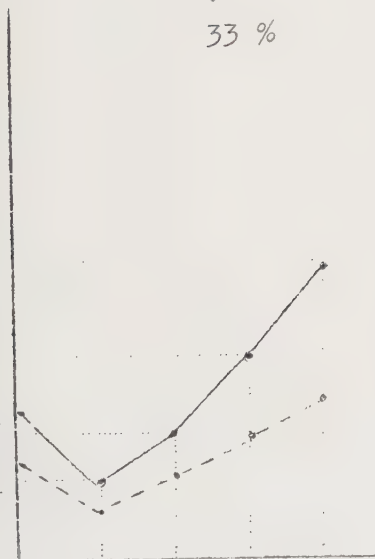
- Est au traitement anticoagulant (Tromexane) depuis le 12 décembre 1958

- Le 16 janvier 1959, apparition d'un melaena qui durera 3 jours.

- Le toucher rectal ne révèle rien de spécial. Des radios après lavement baryté montrent des diverticules coliques.

9 janvier
1/2 C Tromexane
↓

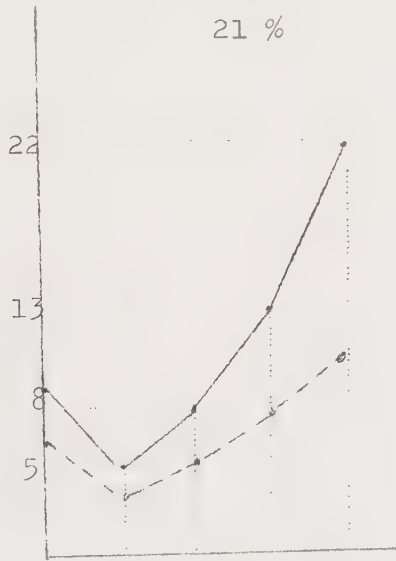
33 %



1) Hypocoagulable en valeur absolue
2) Hypocoagulable par rapport au taux de prothrombine

13 janvier
1/2 C T
↓

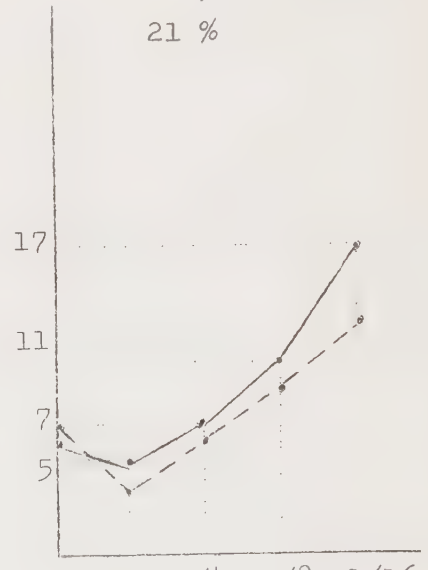
21 %



1) Hypocoagulable en valeur absolue
2) Hypocoagulable par rapport au taux de prothrombine

16 janvier
1/2 C T ↓ Melaena
↓

21 %



1) Hypocoagulable en valeur absolue
2) Hypocoagulable par rapport au taux de prothrombine

OBS. 2

D.... Raymond - 52 ans

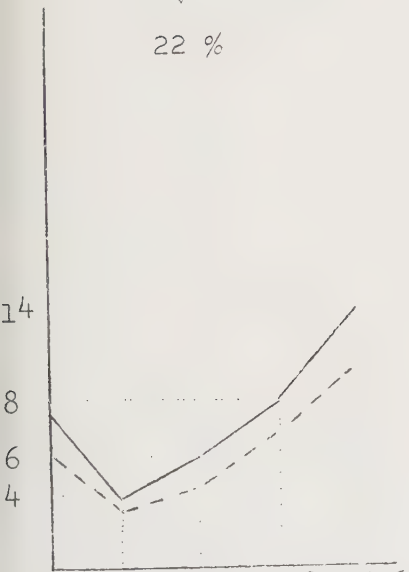
- Admis dans le service, le 22 février 1959, pour un Infarctus myocardique postérieur.
- Un traitement anticoagulant est institué.
 - Héparine 300 mg les 22 et 23
 - Tromexane 2 comprimés à partir du 22.
- Le 15 mars, Hématurie avec douleur lombaire tantôt droite, tantôt gauche.

9 Mars

2 C Tromexane



22 %



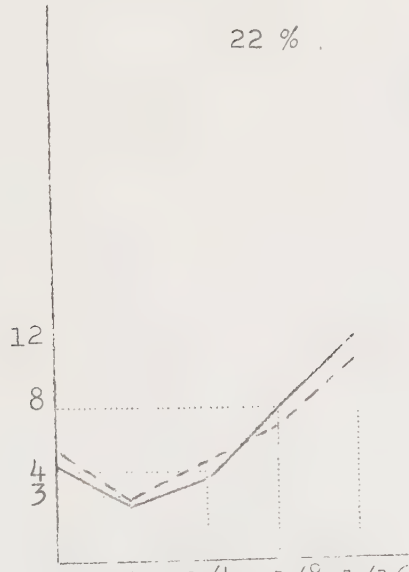
- 1) Hypocoagulable en valeur absolue
- 2) Hypocoagulable par rapport au taux de prothrombine

12 Mars

2 C T



22 %



- 1) Hypocoagulabilité discrète en valeur absolue
- 2) Non hypocoagulable par rapport au taux de prothrombine

15 Mars

1/2 C T



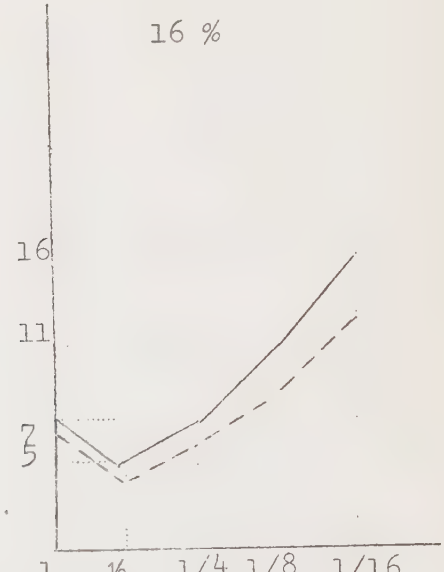
Hématurie

16 Mars

0 C T



16 %



- 1) Hypocoagulable en valeur absolue
- 2) Hypocoagulable par rapport au taux de prothrombine

OBS. 3

- M..... André, 69 ans -

- Angine de poitrine et artérite oblitérante des membres inférieurs connues depuis 1956
- Etat de mal angineux dans la nuit du 25.12.62 au 26.12.62

- Héparine 300 à 500 mg par jour pendant 10 jours,
- A partir du 8e jour: Coumadine 6 mg, 10 mg, puis 20 mg par jour, puis 15 mg, enfin 1,5 mg par jour.

Le malade sort le 31 janvier 1963 avec cette dose de 1,5 mg de Coumadine. Le taux de prothrombine oscillait de 16 % à 24 %, la coagulation - dilution montrait une hypocoagulabilité de bon aloi, nette sans être exagérée.

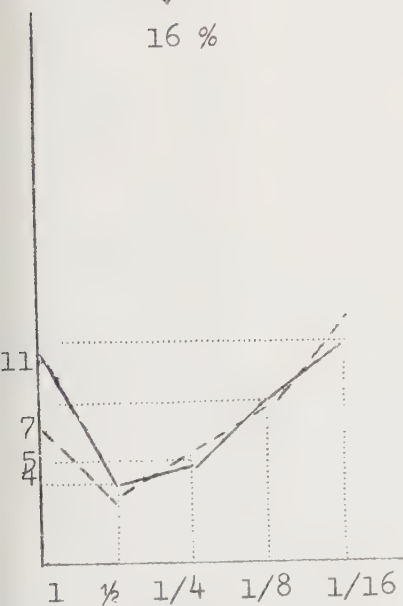
- Le 14 février 1963: nouvelle hospitalisation pour:

- douleurs de type crural: douleurs de la face antérieure et de la face interne de la cuisse droite irradiant vers le genou, exacerbées par la marche, la palpation.
- Ecchymose très marquée de la face antéro-interne de la cuisse droite: hématome rétropéritonéal vraisemblable.

26 Janvier
1,5 mg Coumadine



16 %

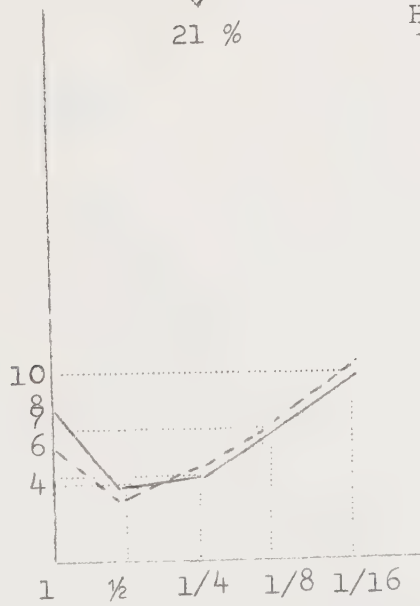


- 1) Hypocoagulable en valeur absolue
- 2) Non hypocoagulable ou discrètement hypocoagulable par rapport au taux de prothrombine

28 Janvier
1,5 mg C



21 %



- 1) Hypocoagulabilité discrète en valeur absolue
- 2) Non hypocoagulable par rapport au taux de prothrombine

14 Février
1,5 mg C

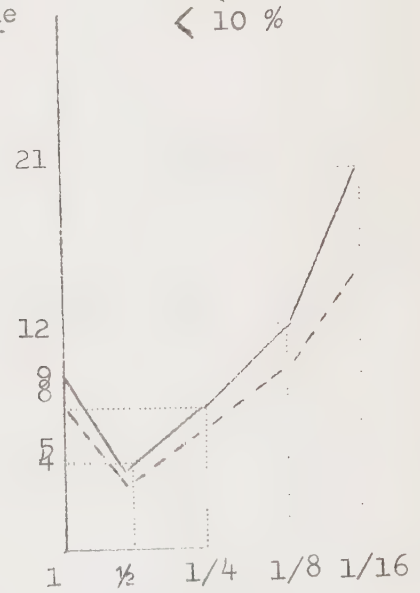


Hématome

15 Février
0 mg C



< 10 %



- 1) Hypocoagulable en valeur absolue
- 2) Hypocoagulable par rapport au taux de prothrombine

OBS. 4 - M.... Aline, 66 ans -

- Admise dans le service le 4 Décembre 1958 :

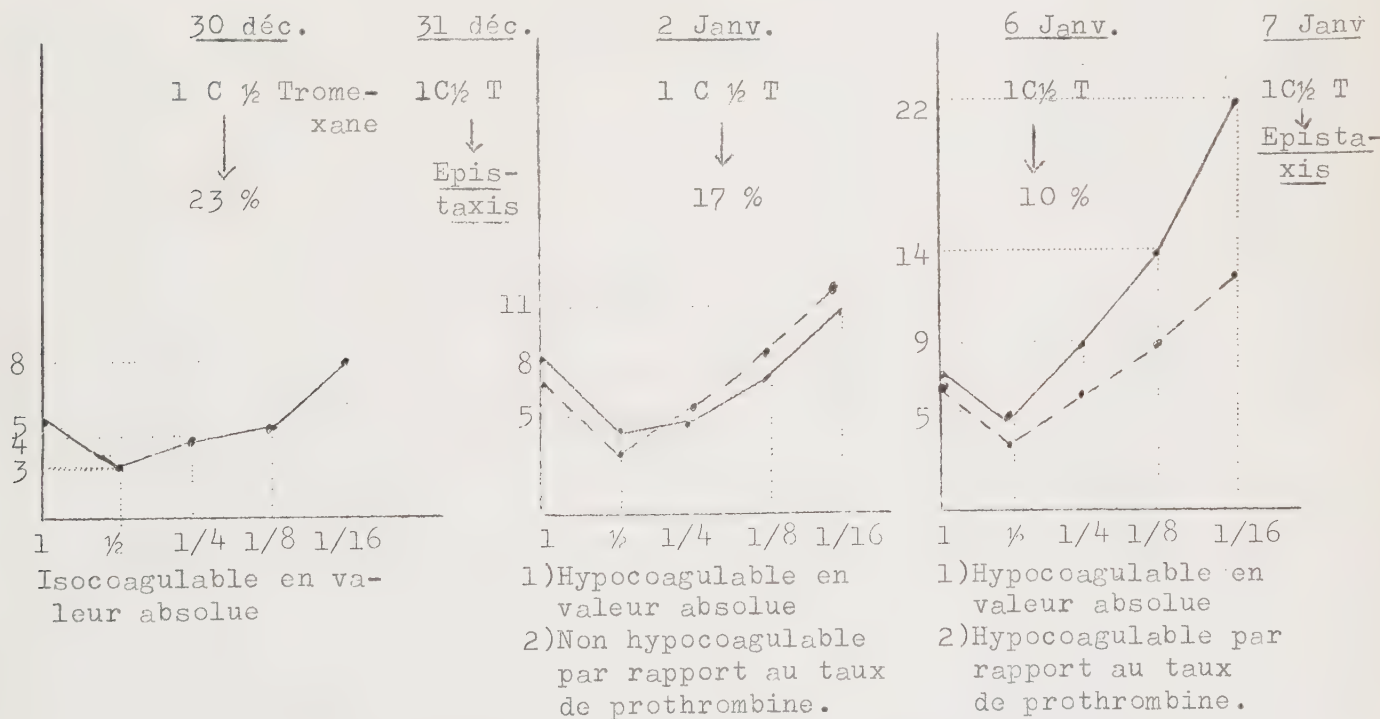
- Insuffisance mitrale
- Tachyarythmie complète
- Insuffisance ventriculaire gauche
- Etat subfébrile

Antécédents:

- Varices
- Phlébite avec infarctus pulmonaire
- Hémorragies nasales en Mars 1958 avec TA à 28 -
Hospitalisation en ORL à Saint-Louis : Transfusions

- Etant donné les antécédents, on pense à la possibilité d'une embolie pulmonaire.

- A partir du 4 décembre 1958 : Digitaline + Tromexane
2 comprimés puis 1 comprimé 1/2 par jour.



Un examen ORL pratiqué le 31 décembre a conclu au diagnostic d'étiologie locale: tache vasculaire ayant nécessité une cautérisation.

OBS. 5 - C..... Léon, 58 ans -

- Admis dans le service, le 4 août 1962 -

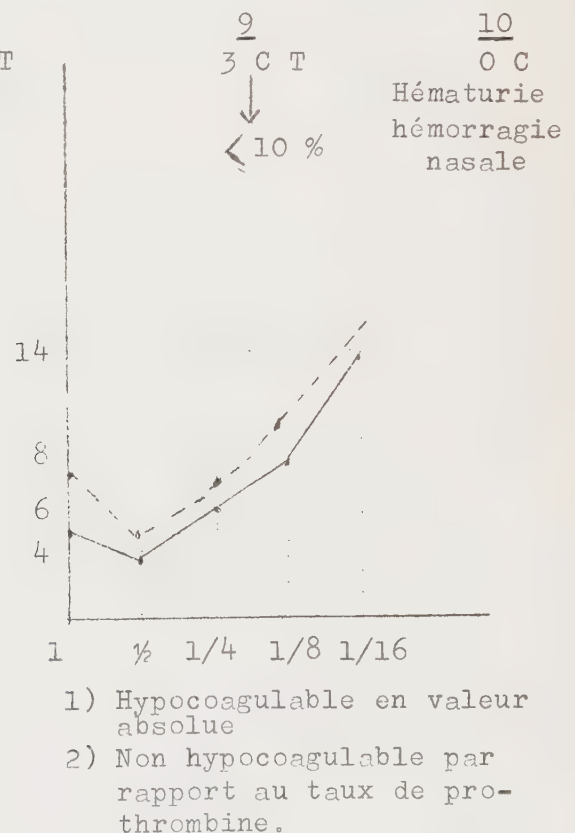
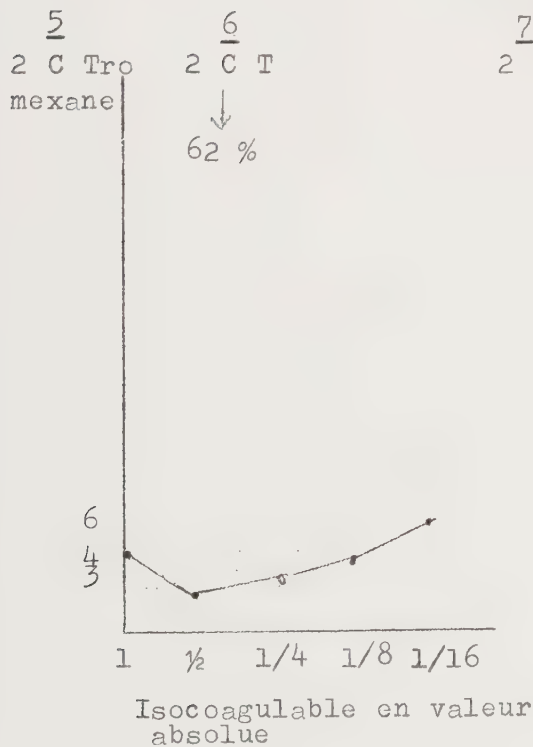
- Etat de mal angineux avec ischémie postéro-latérale
à l'Electrocardiogramme,

- Artérite des membres inférieurs.

- Antécédents : en Février 1962, épistaxis à 2 reprises, dont
la quantité est d'environ un demi-verre chacune.

- Mis au Tromexane à partir du 4 août 1962

- Le 10 août : Hématurie et
hémorragie nasale.



OBS. 6

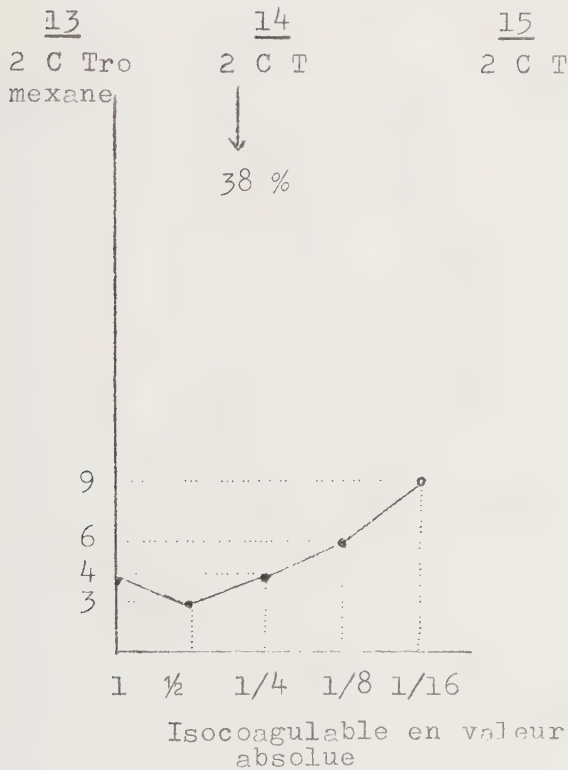
- D.... Jeanne, 56 ans -

- Rétrécissement mitral compliqué de nombreuses embolies pulmonaires.

Commissurotomie le 3 mai 1961

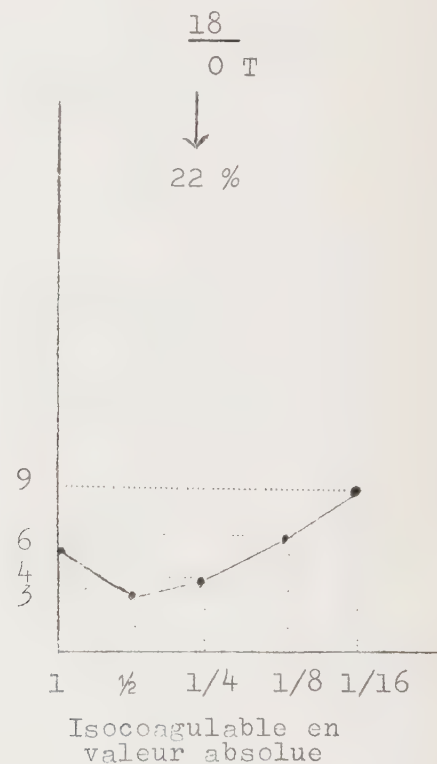
Le traitement anticoagulant est alors repris.

- Le 16 décembre 1962, apparition d'une hématurie - Aucune cause locale n'est retrouvée - Pas de signes de cystite, pas de lombalgie, les fosses lombaires sont normales. L'urographie intraveineuse, la cystoscopie ne montrent aucune anomalie.



16
2 C T
↓
Hématurie

17
1 C 1/2 T



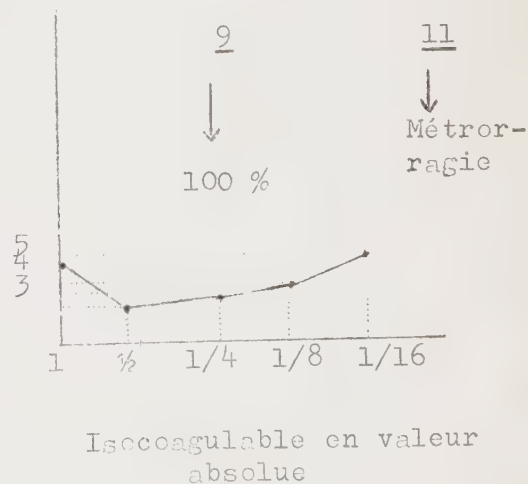
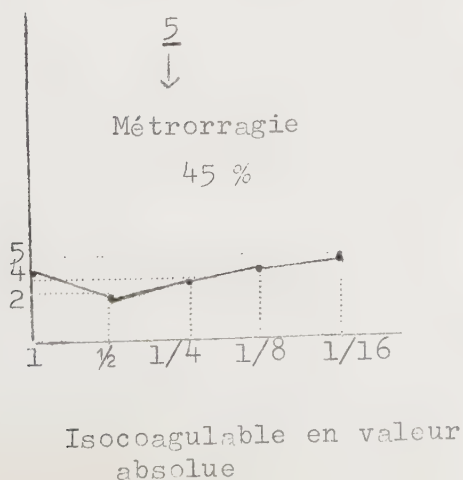
OBS. 7 - G.... Clotilde, 60 ans -

- Rétrécissement mitral découvert en 1949
- Embolie pulmonaire en 1955, puis apparition d'une douleur d'angine de poitrine.
Depuis cette date, la malade suit un traitement anticoagulant à raison de 3/4 comprimé de Tromexane par jour.
- Fin Mai 1959 : le taux de prothrombine est à 98 %, la malade prend alors 1 comp. 1/2 de Tromexane pendant 3 jours, puis 1 comprimé.
- Le 5 juin : apparition d'une métrorragie peu abondante -
Le médecin traitant fait une ampoule d'Adrénoxyl et adresse la malade au service. L'anticoagulant est arrêté.

A l'entrée dans le service: taux de prothrombine à 45 %
la coagulation - dilution montre un sang isocoagulable, comme le prouve également un test de tolérance à l'Héparine in vitro fait simultanément -

Au toucher vaginal: utérus globuleux, porteur de lésion fibromateuse.

- Dans la nuit du 5 au 6 juin, aggravation brutale de la métrorragie entraînant un état anémique aigu nécessitant un traitement antichoc - Arrêt de l'hémorragie.
- Le 7 juin : Taux de prothrombine 65 %.
- Le 9 juin : Taux de prothrombine 100 %
Coagulation - dilution normale.
- Cependant reprise de la métrorragie le 11 juin, hémorragie abondante nécessitant Vitamine K I et transfusion de sang.
- Hystérectomie pour fibrome du segment cervical - L'examen histologique révèle qu'il s'agit de lésions très suspectes de néoplasme.
- Reprise des anticoagulants au 4ème jour.



Les constatations suivantes peuvent être faites:

1°- L'accident hémorragique est survenu alors qu'un test de coagulation - dilution fait le jour de l'hémorragie, la veille ou le lendemain montre:

a - un sang hypocoagulable par rapport à la courbe-témoin et hypocoagulable par rapport à la courbe moyenne correspondant au taux de prothrombine dans 4 cas :

- Observations 1, 2 et 3

- Observations 4 : En ce qui concerne uniquement le deuxième saignement de nez.

b - Un sang hypocoagulable par rapport à la courbe-témoin mais non hypocoagulable par rapport à la courbe moyenne correspondant au taux de prothrombine dans 1 cas : Observation 5.

c - Un sang isocoagulable dans 3 cas :

- Observation 4 : 1er saignement de nez

- Observation 6

- Observation 7

Dans l'observation 6, aucune cause locale de saignement n'a été retrouvée. Cependant la nature de l'hémorragie (hématurie) semble prouver qu'elle est due au traitement anticoagulant. Remarquons que dans ce cas nous ne disposons de test de coagulation-dilution que deux jours avant ou deux jours après l'hématurie.

Dans l'observation 7, par contre, il semble que le traitement anticoagulant, d'ailleurs arrêté avant l'entrée dans le service, ne soit pas du tout en cause et que les métrorragies doivent être attribuées uniquement au cancer du col utérin.

2°- Sur les 6 observations où l'hémorragie peut être attribuée au traitement anticoagulant, une cause locale de saignement a été retrouvée dans 3 cas.

- Observation 1 : diverticules coliques

- Observation 4 : tache vasculaire

- Observation 5 : deux épistaxis dans les antécédents, en dehors de tout traitement anticoagulant, ce qui pourrait expliquer l'hémorragie nasale mais non l'hématurie observées au cours du traitement anticoagulant.

Le trop petit nombre de nos observations ne nous autorise pas à en tirer des conclusions. D'autres observations sont nécessaires pour pouvoir dire si la méthode de coagulation - dilution permet ou ne permet pas de prévoir et d'éviter les accidents hémorragiques au cours du traitement par les anti-vitaminiques K..

CONCLUSIONS

-:-

- 1°- Nous avons étudié la coagulation sanguine par la méthode dite de coagulation - dilution, étudiée en France par P. CHELL-VALLIER, A. FIEHRER, M. GUILLOT et leurs collaborateurs. Nous avons rappelé les travaux déjà effectués avec cette méthode et les bases sur lesquelles elle repose.
- 2°- Nous avons étudié la coagulation - dilution de 50 sujets normaux et établi la limite supérieure et inférieure de 95 % des temps de coagulation ainsi obtenus.
- 3°- Nous avons étudié ensuite 2130 courbes de coagulation - dilution observées chez des malades hospitalisés dans un même service et pour la plupart traités par des anticoagulants du type antivitaminique K.
- 4°- Nous avons divisé les résultats obtenus en 9 classes selon le taux de prothrombine obtenu simultanément et nous avons établi pour chaque classe la moyenne et la limite supérieure et inférieure de l'aire de dispersion de 95 % des temps de coagulation observés.
- 5°- Il semble, d'après ces courbes, que lorsque le taux de prothrombine est abaissé entre 20 et 30 %, une hypocoagulabilité nette soit obtenue le plus souvent. Mais celle-ci peut déjà être obtenue parfois avec un taux supérieur à 30 %; d'autres fois il faut abaisser le taux au-dessous de 20 % pour que le sang soit hypocoagulable. Le taux de prothrombine et le test de coagulation - dilution doivent donc être demandés simultanément.
- 6°- Le petit nombre des courbes d'hypercoagulabilité sanguine et la rareté des accidents hémorragiques observés ne nous permettent pas d'en tirer des conclusions. D'autres observations sont nécessaires pour savoir, en particulier, si la coagulation - dilution permet de prévoir et d'éviter les accidents hémorragiques du traitement anticoagulant.
- 7°- Nous estimons que le caractère simple et pratique de la méthode de coagulation - dilution mérite qu'on continue à étudier cette méthode pour la surveillance du traitement anticoagulant.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : M. BARIETY

Vu :

Le Doyen :

Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : Jean ROCHE.

B I B L I O G R A P H I E

- CHEVALLIER (P.) - GUILLOT (M.) - et FIEHRER (A.)

"Méthode photographique d'étude de la coagulation
in vitro"

Soc. fr. d'Hématologie, séance du 15 nov. 1944.
Le Sang 1944, XVI.

- TOCANTINS (L.M.) - and CARROLL (R.T.)

Activity Curves of Crude and Purified
Inhibitors and Accelerators of Blood Coagulation.
in Proceedings of the Society for Experimental Biology
in Medicine - 1948, 69, 431, 436.

- GUILLOT (M.) - FIEHRER (A.) - et GUIET (R.)

L'effet de la dilution sur la coagulation du plasma
in vitro (coagulation normale; coagulation retardée et
coagulation hémophilique).

Le Sang, 1950, XXI, 732 - 740

Soc. fr. d'hématologie, séance du 20 janvier 1949.

- GUILLOT (M.) et FIEHRER (A.)

Diagnostic biologique différentiel des hémophilies.

Le Sang, 1951, XXII, PP II4-II22

- CHEVALLIER (P.) - FIEHRER (A.) - et TADZER (I.S.)

La méthode des dilutions pour l'étude de la coagulation
sanguine.

Le Sang, 1951, XXII, PP 552 - 557

- CHEVALLIER (P.) - FIEHRER (A.) - et TADZER (I.S.)

Cortisone et coagulation sanguine.

Le Sang, 1951, XXII, PP 557 - 561

- BONPARIS (A.)

le thromboembolisme en milieu chirurgical. Problèmes soulevés par son dépistage et son traitement. Etudes sur l'héparine associée à polyvinylpyrrolidone.

Thèse Paris 1952

- VOUTERS (L.)

Contribution à l'étude de la coagulation sanguine. Valeur comparée du test de tolérance à l'héparine et du test de coagulation - dilution.

Thèse Lille 1953 n° 19, 91 pages

- SOULIER (J.P.) et LARRIEU (M.J.)

Les anticoagulants en thérapeutique.

1 vol. Doin Paris 1955

- FIEHRER (A.) et GUILLOT (M.)

Imprécision du temps de Howell classique. Le temps minimum de coagulation - dilution.

Le Sang, 1955, 26, n° 6, 592 - 598

- GRAHAM (J.B.) et BARROW (E.M.)

J. exp. Med. (Baltimore)

106 - 273 (1957)

- BAYET (R.J.)

Contribution à l'étude des fonctions de coagulation chez l'Africain. Test de coagulation - dilution.

Bull. Soc. Méd. Afr. noire, 1959, 4, n° 3,
356 - 360.

- FIEHRER (A.) et GUILLOT (M.)

Facteurs de coagulation et épreuve de coagulation -
dilution.

Acta haematologica, 1959, suppl. 10, 809 - 812

